

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND
Keemia Instituut

Kaspar Metsar
**N-N SIDEME LÕHUSTAMINE Ni/Zn
KATALÜSAATORITE ABIL**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Juhendajad: dots.Uno Mäeorg

MSc Mihkel Ilisson

Kaitsmisele lubatud

Juhendaja

allkiri, kuupäev

Tartu 2015

Töös kasutatud lühendid

- Boc *tert*-butüüloksükarbonüül
- TFA trifluroatsetüül
- Ph fenüül

- BocNHNHBoc di-*tert*-butüülhüdraasiin-1,2-dikarboksülaad
- DBU 1,8-diasabitsükloondets-7-een
- DMSO dimetüülsulfoksiid
- DTBB 4,4'-di-*tert*-butüülbifenüül
- Et₂O dietüüleeter
- Et₃N trietüülamiin
- EtOAc etüülatsetaat
- EtOH etanool
- i-PrOH isopropüülalkohol
- LDA liitiumdiisopropüülamiid
- MeCN atsetonitril
- MeOH metanool
- n-BuLi n-butüüllitium
- *t*-BuOK kaalium-*tert*-butoksiid
- THF tetrahüdrofuraan

- ATR täielik sisepeegeldus (*attenuated total reflection*)
- GC-MS gaaskromatograafia-massispektromeetria
- IR infrapunaspektroskoopia
- kt keemistemperatuur
- st sulamistemperatuur
- TLC planaarkromatograafia
- TMR tuumamagnetresonantsspektroskoopia
- U-Ni tsingile sadestatud nikkel
- U-Ni-B alusega töödeldud U-Ni
- UV ultraviolet

SISUKORD

SISSEJUHATUS.....	6
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	7
1.1. Asendatud hüdrasiinide süntees	7
1.1.1. Ortogonaalsete kaitserühmade strateegia.....	7
1.1.2. Polüaniooni strateegia	8
1.2. N-N sideme lõhustamine	8
1.2.1. Redutseeriv lõhustamine	8
1.2.1.1. Raney nikkel	8
1.2.1.2. Boraani (BH ₃) ja tetrahüdrofuraani kompleks	9
1.2.1.3. Leelismetall (Li, Na) vedelas ammoniaagis	10
1.2.1.4. Nikkel(II)kloriidi, liitiumi ja 4,4'-di- <i>tert</i> -butüülbifenüüli suspensioon tetrahüdrofuraanis	10
1.2.1.5. Samaarium(II)jodiid.....	11
1.2.1.6. Titaan(III)kloriid.....	11
1.2.1.7. Magneesium ja titaan(IV)kloriid	12
1.2.1.8. Volframi ja molübdeeni kompleksühendid.....	12
1.2.1.9. Ruteeniumi kompleksühendid	12
1.2.2. Muud lõhustamismeetodid	13
1.2.2.1. Oksüdatiivne N-N sideme lõhustamine	13
1.2.2.2. Mitteredutseeriv lõhustamine	14
1.2.2.3. N-N sideme elimineeriv lõhustamine	14
1.2.2.4. Fotokeemiline lõhustamine.....	15
1.3. Urushibara Ni	15

2.	EKSPERIMENTAALNE OSA.....	18
2.1.	Aparatuur ja töövahendid	18
2.2.	Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised konstandid.....	19
2.3.	Kasutatud lahustite puhastamine	20
2.4.	U-Ni-B katalüsaatori valmistamine	21
2.5.	N-fenüülatsetohüdrasiidi lõhustamine Urushibara Ni katalüsaatori abil.....	21
2.6.	N-etüülaniliini süntees aniliinist.....	24
2.7.	Hüdrasobenseeni lõhustamine U-Ni-B katalüsaatori abil	24
2.8.	Etüül[(<i>tert</i> -butoksükarbonüül)(1,3-diokso-1,3-dihüdro-2 <i>H</i> -isoindol-2- üül)amino]atsetaadi lõhustamine U-Ni-B katalüsaatori abil.....	25
2.9.	Asobenseeni lõhustamine Zn-tolmu abil.....	25
2.10.	N-N sideme lõhustamine Zn-tolmu abil	26
2.11.	Hüdrasobenseeni oksüdeerimine Oxone®-ga asobenseeniks	28
2.12.	Aniliini süntees hüdrasobenseenist Oxone®-i ja Zn-tolmu abil	29
2.13.	Di- <i>tert</i> -butüülasodikarboksülaadi (DBAD) süntees	31
2.14.	Metüül-6-bromoheksanaadi süntees.....	31
2.15.	1,2-di- <i>tert</i> -butüül-3-metüül-1,2-diasepaan-1,2,3-trikarboksülaadi süntees.....	32
2.16.	1,2-di- <i>tert</i> -butüül-3-metüülpürasolidiin-1,2,3-trikarboksülaadi süntees.....	33
3.	TULEMUSTE ARUTELU.....	35
3.1.	Töö eesmärk	35
3.2.	Lõhustamine Urushibara nikliga	35
3.2.1.	N-fenüülatsetohüdrasiidi lõhustamine.....	35
3.2.2.	Hüdrasobenseeni lõhustamine.....	36
3.2.3.	Etüül[(<i>tert</i> -butoksükarbonüül)(1,3-diokso-1,3-dihüdro-2 <i>H</i> -isoindol-2- üül)amino]atsetaadi lõhustamine	37

3.3.	N-N sideme lõhustamine Zn tolmu abil protoonses keskkonnas	37
3.3.1.	Hüdrasobenseeni N-N sideme lõhustamine Zn-tolmu abil protoonses keskkonnas	37
3.3.2.	Aniliini süntees hüdrasobenseenist Oxone®-i ja Zn-tolmu abil	38
3.4.	Heterotsükliiliste hüdrasiinide süntees	39
3.4.1.	Di- <i>tert</i> -butüülasodikarboksülaadi (DBAD) süntees.....	39
3.4.2.	Metüül-6-bromoheksanaadi süntees	39
3.4.3.	1,2-di- <i>tert</i> -butüül-3-metüül-1,2-diasepaan-1,2,3-trikarboksülaadi süntees	39
3.4.4.	1,2-di- <i>tert</i> -butüül-3-metüülpürasolidiin-1,2,3-trikarboksülaadi süntees...	39
3.5.	Plaanid edasisteks katsetusteks.....	40
4.	KOKKUVÕTE.....	41
	KASUTATUD ALLIKAD.....	42
	SUMMARY.....	47
	LISAD.....	48

SISSEJUHATUS

Hüdrasiini derivaadid on leidnud laialdast kasutust ravimitena, samuti pestitsiidide ja värvainetena ning nende valmistamiseks tuntakse palju erinevaid meetodeid [1-3]. Lisaks mainitud kasutusalaadele on hüdrasiinid ka kasulikud ehituskivid muude lämmastikühendite saamisel, eriti selliste, mida saadakse lämmastik-lämmastik sideme lõhkumisel. Nimelt saab taolise lõhustamisega valmistada erinevaid aminorühmi sisaldavaid ühendeid, sekundaarsed amiine, lämmastikuaatomeid sisaldavaid makrotsükleid ja samuti aminohappeid, mis on olulised koostisosad bioloogilistes süsteemides, ja pakuvad huvi ravimitööstusele.

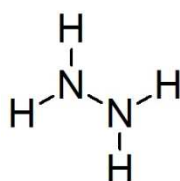
N-N sideme lõhustamiseks on välja töötatud mitmeid erinevaid võimalusi. Kirjeldatud meetodid annavad üldiselt rahuldavaid tulemusi, kuid sisaldavad ka kitsaskohti – reaktsiooni kulgemiseks on vajalik kas tugevalt aluseline või happeline keskkond, kõrge või madal temperatuur, spetsiifiliste asendusrühmade olemasolu või koguni kindel struktuur. Mitmetel juhtudel kasutatakse ka ohtlikke reagente, nagu näiteks pürofoorseid aineid või vesinikku kõrge rõhu all. Samuti on sagedaseks probleemiks madalad saagised, erinevate produktide segu teke ning mahukate asendajatega substraadi nõrk adsorptsioon katalüsaatoril.

Käesoleva töö eesmärgiks oli leida efektiivne, lihtsasti kasutatav, ohutu ja ökonoomne alternatiiv N-N sideme lõhustamiseks. Selleks rakendati Urushibara niklil põhinevaid katalüsaatori modifikatsioone, mis ei nõua gaasilist vesinikku ning on teostatavad protoonsetes lahustites, sealhulgas vees [4].

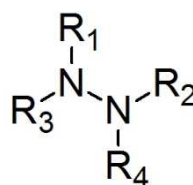
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Asendatud hüdrasiinide süntees

Hüdrasiin on keemiline ühend molekulvalemiga N_2H_4 (Skeem 1). Hüdrasiini derivaatides on vesinikuaatomid asendatud erinevate asendusrühmadega (Skeem 2), mis annab molekulile rakendusteks vajalikud omadused [3].



Skeem 1

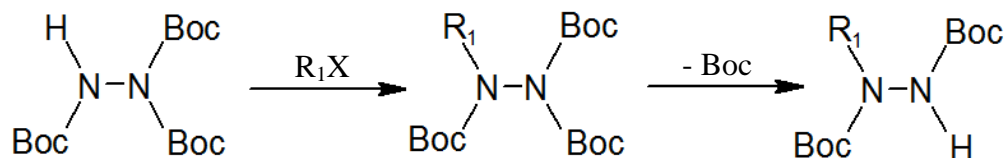


Skeem 2

Hüdrasiini otsene reaktsioon vajalikku rühma siseseviidavate reagentidega annab tihti mono-, di- ja triasendatud produktide segu. Seega on asendatud hüdrasiinide sünteesiks välja töötatud kaks põhilist strateegiat.

1.1.1. Ortogonaalsete kaitserühmade strateegia

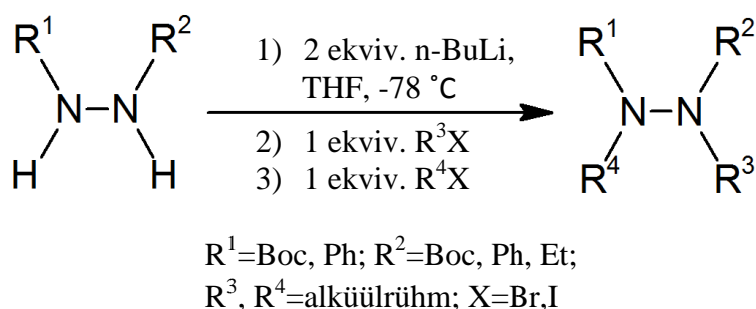
Vastavalt ortogonaalsete kaitserühmade strateegiale sünteesitakse kõigepealt kaitsvaid rühmi sisaldav lähteaine ning seejärel toimub selektiivne kaitsva rühma eemaldamine ja asendaja siseseviimine (Skeem 3). Kaitserühma eemaldamist ja asendaja siseseviimist korratakse kuni soovitud ühendi moodustumiseni. Kaitsvate rühmade selektiivseks eemaldamiseks varieeritakse reagente ja reaktsioonitingimusi. Kirjeldatud strateegia on aeganõudev ning seejuures kulub palju reagente. Kõrge selektiivsuse tõttu on aga saagised enamasti väga head ja produktid puhtad [5,6].



Skeem 3. Kaitserühmade strateegia näide Boc-kaitserühmadega.

1.1.2. Polüaniooni strateegia

Polüaniooni strateegia korral valmistatakse kõigepealt diasendatud hüdrasiin, mis metalleeritakse 2 ekvivalendi n-bütüüllitiumiga. Peale metalleerimist lisatakse järjestikku 1 ekvivalent üht ning seejärel teist haloalkaani (Skeem 4). Esimene alküülimine toimub kõige aluselisema ja nukleofiilsema lämmastiku juures, teine alküülimine aga teise lämmastiku juures. Kirjeldatud meetodil on tetraasendatud hüdrasiinide süntees hüdrasiinhüdraadist võimalik viie sünteesietapiga. Võrreldes kaitserühmade strateegiaga, kulub polüaniooni strateegia läbiviimiseks poole vähem sünteesietappe. Reaktsioonid toimuvad üldiselt kõrge selektiivsuse ja kõrgete saagistega [7].



Skeem 4

1.2. N-N sideme lõhustamine

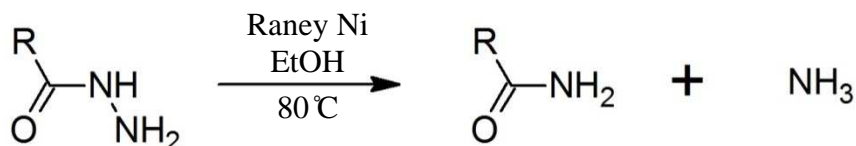
Järgnevalt on lühidalt kirjeldatud erinevate reagentide rakendusi hüdrasiini derivaatide N-N sideme lõhustamiseks.

1.2.1. Redutseeriv lõhustamine

1.2.1.1. Raney nikkel

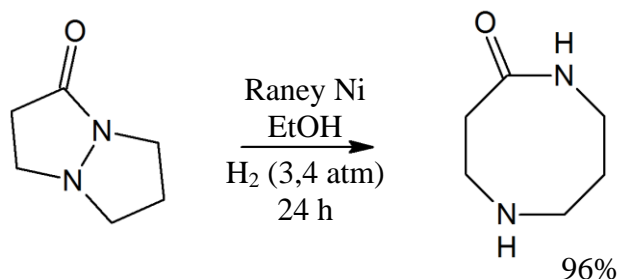
Raney Ni on peeneteraline pürofoorne katalüsaator, mis valmistatakse Al-Ni sulami töötlemisel kontsentreeritud NaOH lahusega. Alumiinium reageerib leelise ja järele jääb poorne nn skelettkatalüsaator, mis adsorbeerib hästi vesinikku ja mitmeid teisi ühendeid. Raney Ni on tuntud katalüsaator kaksik- ja kolmiksidemete redutseerimiseks ja mitmete funktsionaalrühmade hüdrogenolüütiliseks eemaldamiseks. 1920ndatel kasutati Raney niklit tööstuses katalüsaatorina toiduõlide kaksiksidemete hüdrogeenimiseks [8].

1954. aastal avastas C. Ainsworth, et Raney Ni abil on etanoolis võimalik lõhustada lihtsate hüdrasiidide N-N sidet, saades produktiks amiidi (saagis 60-80%) (Skeem 5) [9]. Ainsworthi avastuse põhjal uuriti heterotsükliliste hüdrasiinide N-N sideme lõhustamist Raney Ni-ga etanoolis, saades üsna madalad saagised (5-60%). Steeriliselt mahukate asendusrühmadega hüdrasiinide N-N sideme lõhustamine nurjus hoopis, kuna ilmselt ei adsorbeerunud need nikli pinnal [10].



Skeem 5

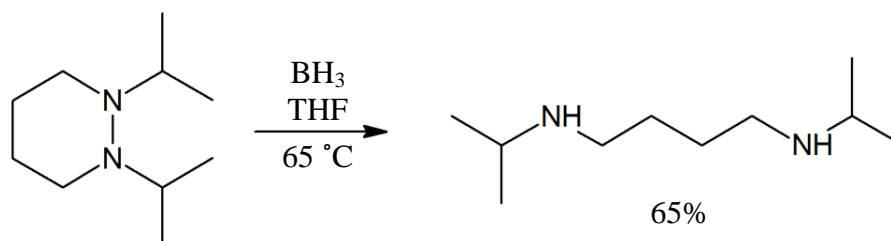
Hiljem on õnnestunud tsüklilise N-N sideme lõhustamine ka suurte asendusrühmade juuresolekul (saagised 61-80%) [11]. Raney Ni abil N-N sidet lõhustades tuleb enamasti kasutada ka gaasilist vesinikku (Skeem 6) [12].



Skeem 6

1.2.1.2. Boraani (BH₃) ja tetrahüdrofuraani kompleks

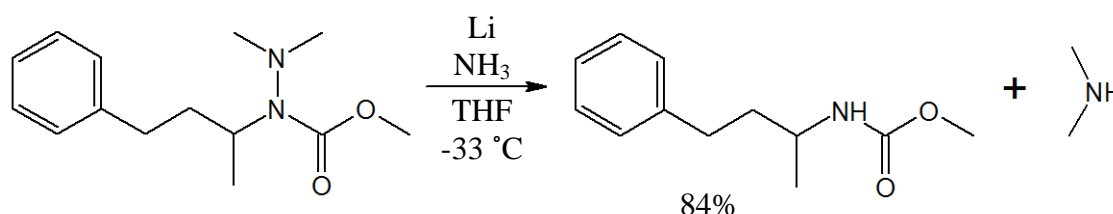
1969. aastal õnnestus tsükliliste hüdrasiinide N-N sidet lõhustada boraani ja tetrahüdrofuraani kompleksi abil. Lõhustamine toimus vaid tetraasendatud hüdrasiinide puhul. Vastasel korral N-N sideme lõhustamist ei täheldatud [13]. Sarnaselt on kasutatud boraani ja tetrahüdrofuraani kompleksi asendatud heterotsükliliste hüdrasiinide lõhustamisel ka hiljem [14,15]. Lõhustuvate N-N sidemete korral olid saagised üsna kõrged (65-87%) (Skeem 7).



Skeem 7

1.2.1.3. Leelismetall (Li, Na) vedelas ammoniaagis

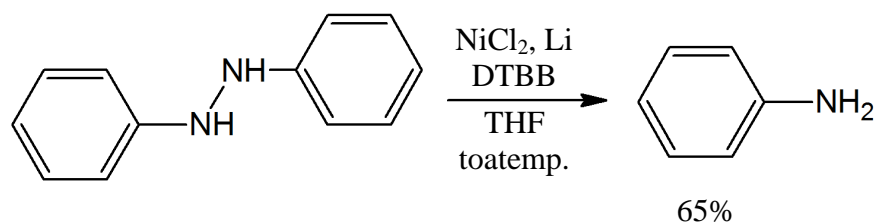
Liitium või naatrium vedelas ammoniaagis on efektiivne reagent monoatsüülitud hüdrasiinide lõhustamiseks. Saagised on kõrged (kuni 84%). Vastava meetodi miinuseks on tülikad reaktsioonitingimused ($-33\text{ }^{\circ}\text{C}$) ning reagentid (Li, Na, NH_3) (Skeem 8) [16].



Skeem 8

1.2.1.4. Nikkel(II)kloriidi, liitiumi ja 4,4'-di-*tert*-butüülbifenüüli suspensioon tetrahydrofuraanis

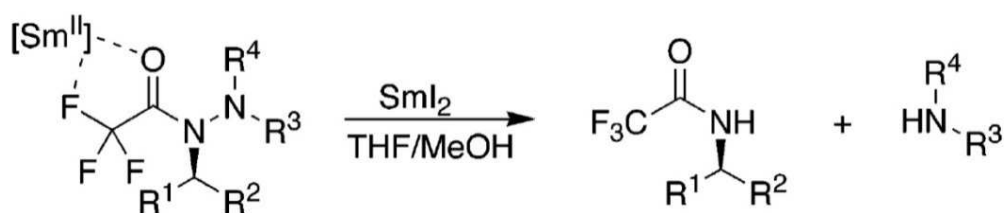
$\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DTBB ning liitiumitolmu suspensiooniga THF-is on toatemperatuuril edukalt lõhustatud mono- ning diasendatud hüdrasiine. Tetraasendatud hüdrasiinide puhul jäi konversioon madalaks (alla 15%). Selleks et toimuks hüdrasiini N-N sideme katkemine antud meetodil, peab lähteaine olema vähemalt üks arüülrühm, vastasel korral ei toimu lõhustamist ka kuumutades. Kirjeldatud meetodil saadi hüdrasiinide lõhustamisel üsna kõrged saagised (65-88%) (Skeem 9) [17].



Skeem 9

1.2.1.5. Samaarium(II)jodiid

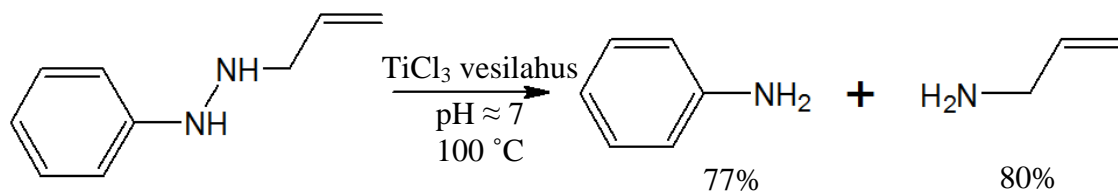
SmI_2 abil on lõhustatud hüdrasiine, mis on eelnevalt aktiveeritud trifluoroatsetüülrühma (TFA-rühma) abil. Esitatud on ka hüpotees, mille järgi TFA-rühm kelaatub SmI_2 -ga ning seetõttu toimub sujuv triasendatud hüdrasiinide konversioon TFA-kaitstud amiinideks (Skeem 10). Hüdrasiinide atsüülimine ning saadud hüdrasiinide lõhustamine SmI_2 -ga toimub kõrgete saagistega (kuni 95%) ja kiiresti (0,5 h). Samuti tuleb mainida, et suurte asendusrühmade puhul olulist steerilist takistust N-N sideme lõhustamisel ei täheldatud [18,19].



Skeem 10

1.2.1.6. Titaan(III)kloriid

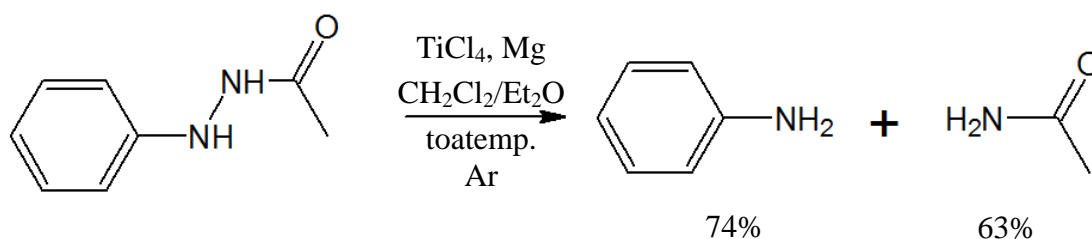
Titaan(III)kloriidi on kasutatud paljude orgaaniliste ühendite (nitroühendid, nitrosoamiinid, oksiidid, karbonüülühendid, asiidid jne) redutseerimiseks pehmetes tingimustes. 2011. aastal näidati, et argooniatmosfääris keetes on TiCl_3 -vee-etanooli segus võimalik hüdrasoühendeid lõhustada. Sel viisil on kõrgete saagistega (61-91%) õnnestunud igat tüüpi asendajatega hüdrasiinide N-N sideme lõhustamine. Reaktsioonid viidi läbi nii happelises, neutraalses kui ka aluselises keskkonnas, kuid sellest hoolimata jäid saagised võrreldavale tasemele. Reaktsiooni toimumiseks on vajalik vesikeskkond ning kõrge temperatuur (Skeem 11) [20].



Skeem 11

1.2.1.7. Magneesium ja titaan(IV)kloriid

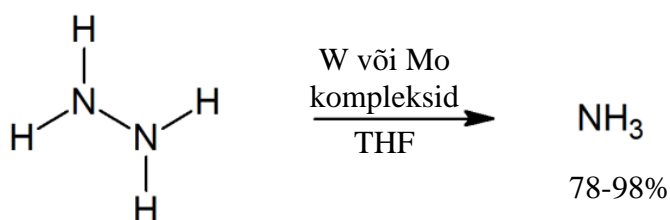
N-N sideme lõhustamisel Mg/TiCl₄ seguga valmistatakse *in situ* madalavalentne titaan [Ti(0), Ti(+2)], mis käitub tugeva redutseerijana. Hüdrasiine lõhustatakse sel meetodil THF-is või CH₂Cl₂/Et₂O segus pehmetes tingimustes (sealhulgas toatemperatuuril). Seetõttu jäävad reaktsioonis puutumata hüdrogeenimise ja -boreerimise suhtes tundlikud funktsionaalrühmad (metoksürühm, klororühm, estrid, C=C side, bensüül-N side). Reaktsioonid mono-, di- ja triasendatud hüdrasiinidega on üldiselt kiired ja kõrgete saagistega (63-92%), kuid tetraasendatud hüdrasiinide korral tuleb reaktsioonisegu kuumutada (ilmneb steeriline takistus) (Skeem 12) [21].



Skeem 12

1.2.1.8. Volframi ja molübdeeni kompleksühendid

On näidatud, et hüdrasiini (N₂H₄) on võimalik katalüütiliselt redutseerida ammoniaagiks (Skeem 13). Selleks kasutatakse volframi ja molübdeeni kompleksühendeid. Antud meetodi saagised on kõrged (78-98%), kuid puudub info kasutusvõimaluste kohta hüdrasiini derivaatide lõhustamisel [22].

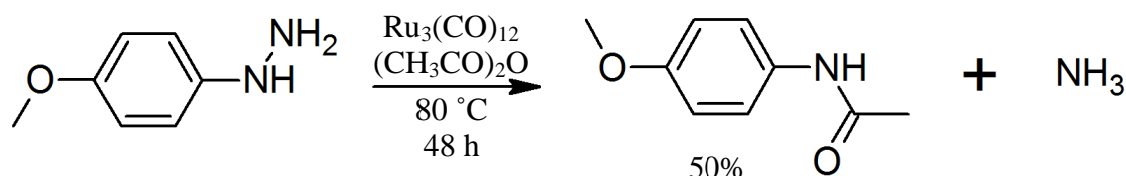


Skeem 13

1.2.1.9. Ruteeniumi kompleksühendid

2005. aastal näitasid Takei jt, et RuMo₃S₄ kubaani-tüüpi klastrite abil õnnestub lõhustada hüdrasiine [23]. Hilisemad uurimused on näidanud, et kuni triasendatud hüdrasiinide N-N sideme lõhustamine toimub vesinikku lisamata RuH₂(PPh₃)₄, [Ru(AcO)(CO)₂]_x või Ru₃(CO)₁₂ (Skeem 14) abil, kusjuures kahe esimese korral

kehvasti [24]. Lõhustamise läbiviimiseks tuleb lisada ka etaanhappe anhüdriidi. Üldiselt on saagised madalad (10-50%) ning reaktsioonid kestavad kaua ka kuumutades (vähemalt 24 tundi). Samuti moodustub reaktsioonisegusse kõrvalprodukte, esineb hüdrasoihendi oksüdeerimist asoihendiks ja keeruliste segude teket.

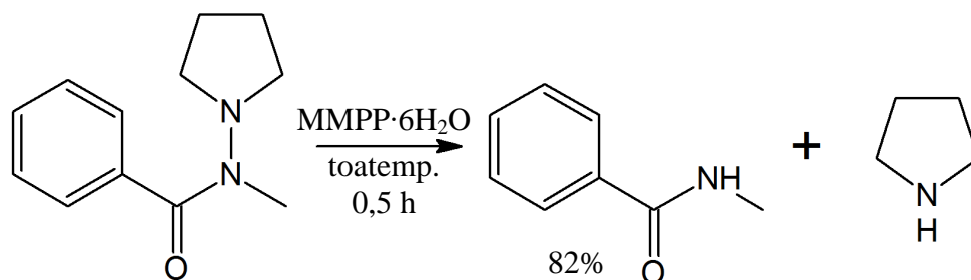


Skeem 14

1.2.2. Muud lõhustamismeetodid

1.2.2.1. Oksüdatiivne N-N sideme lõhustamine

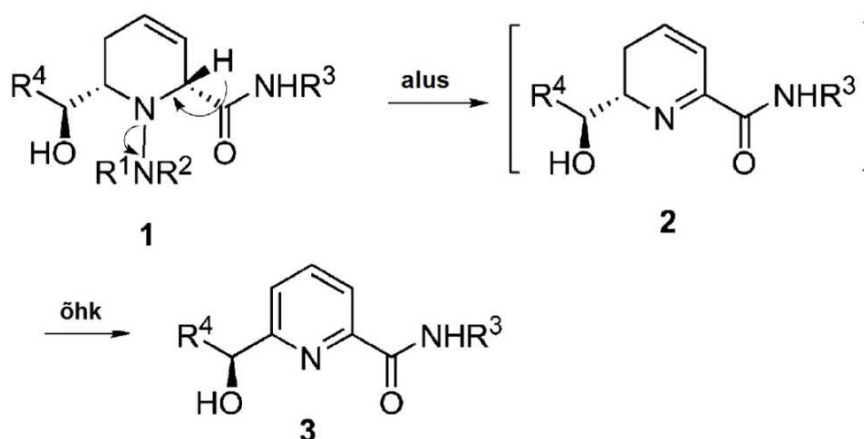
On leitud, et magneesiummonoperoksüftalaatseahüdraadi (MMPP·6H₂O) või *meta*-kloroperbensoehappe (*m*-CPBA) abil toimub mõningate hüdrasiinide oksüdatiivne N-N sideme katkestamine (Skeem 15). Eelmainitud perhapetega toimub lõhustamine pehmetes reaktsioonitingimustes, sealhulgas toatemperatuuril. See on eriti oluline lähteainete korral, milles esineb redutseeriva keskkonna suhtes tundlikke funktsionaalrühmi. Eelnimetatud perhapete abil on lõhustatud vaid tetraasendatud hüdrasiine. Sellest hoolimata toimusid N-N sideme lõhustamise reaktsioonid üsna kiiresti (0,5-6 h) ning kõrgete saagistega (82-92%). Reaktsiooniga seostatakse molekuli steeriliste omadustega – mida suuremad funktsionaalrühmad ümbritsevad N-N sidet, seda aeglasemalt kulgeb lõhustamine [25].



Skeem 15

1.2.2.2. Mitteredutseeriv lõhustamine

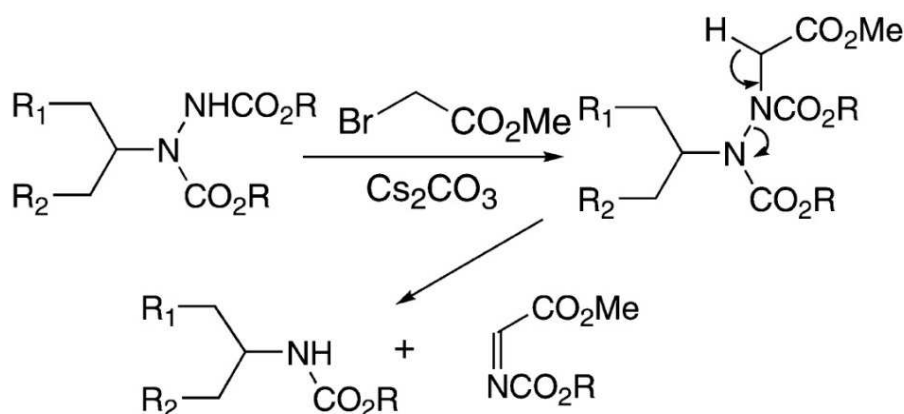
On leitud, et hüdrasiinid, mille üks lämmastik on kuuelülilises heterotsükklis ning mille C2 prooton on happeline, on aluselises keskkonnas ebastabiilsed, andes produktideks püridiine. Katsetest on selgunud, et eelkirjeldatud hüdrasiinide töötlemisel Et₃N või DBU-ga toimub N-N sideme lõhustamine. Arvatakse, et lõhustumine toimub happelise prootoni loovutamise kaudu, millele järgneb õhuhapniku juuresolekul oksüdeerimine (Skeem 16). Vastav lõhustamine toimub üldiselt pika aja jooksul (16 h, saagised kuni 62%) [26].



Skeem 16

1.2.2.3. N-N sideme elimineeriv lõhustamine

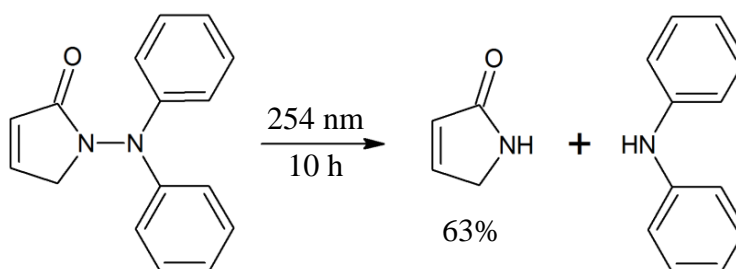
Dietoksükarbonüülhüdrasiini derivaatide N-N sideme lõhustamine toimub nende töötlemisel *t*-BuOK/DMSO/fluorenüülbromiid või metüülbromoatsetaat/Cs₂CO₃/MeCN reagentidega. Fluorenüülbromiidi puhul toimuvad reaktsioonid madalate saagisega (28%). Vastupidiselt on Cs₂CO₃-süsteemi puhul saagised kõrged (~90%). On leitud, et reaktsioon kulgeb läbi *N*-alküülimise ning hilisema elimineerimise, mille käigus tekib sekundaarne amiid ning imiid (Skeem 17). Antud meetod on sobilik redutseeriva keskkonna suhtes tundlike hüdrasiini derivaatide N-N sideme lõhustamiseks pehmetes tingimustes [27].



Skeem 17

1.2.2.4. Fotokeemiline lõhustamine

Tetraasendatud heterotsükliiliste hüdrasiinide fotokeemiliseks lõhustamiseks lahustatakse substraat toluenis, lisatakse *n*-heksaan ning reaktsiooninõu täidetakse argooniga. Seejärel paigutatakse lahus reaktorisse, kus UV-kiirguse (254 nm) toimel lõhustatakse N-N side (Skeem 18). Reaktsiooni lõppemiseks kulub aega 6-10 tundi, kusjuures aromaatsed hüdrasiinid on raskemini lõhustatavad kui alifaatsed. Saagised on üsna kõrged (62-76%). Fotokeemiline lõhustamine viiakse läbi pehmetes tingimustes, seega sobib antud meetod tundlike funktsionaalrühmadega hüdrasiinide lõhustamiseks [28].



Skeem 18

1.3. Urushibara Ni

1951. aastal avastasid Chuman ja Urushibara uue nikkelkatalüsaatori, mis ühe avastaja järgi Urushibara nikliks nimetati (lühendatult U-Ni). U-Ni on nikkelkloriidilahuse ning Zn-tolmu vahelise reaktsiooni käigus tsingile sadestatud nikkel ($\text{Zn} + \text{NiCl}_2 \rightarrow \text{ZnCl}_2 + \text{Ni} \downarrow$), mida töödeldakse aktiveerimiseks aluse või happega (vastavalt U-Ni-B ja

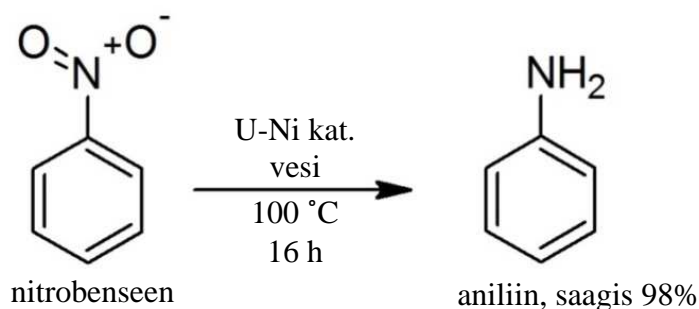
U-Ni-A) (Skeem 19) [29]. Teadlaste uurimustest selgus, et uus katalüsaator, mis on aktiivsusest võrreldav Raney nikliga, sobib erinevate orgaaniliste ainete hüdrogeenimiseks ning mõningate teiste orgaaniliste reaktsioonide katalüüsiks [4].



Skeem 19

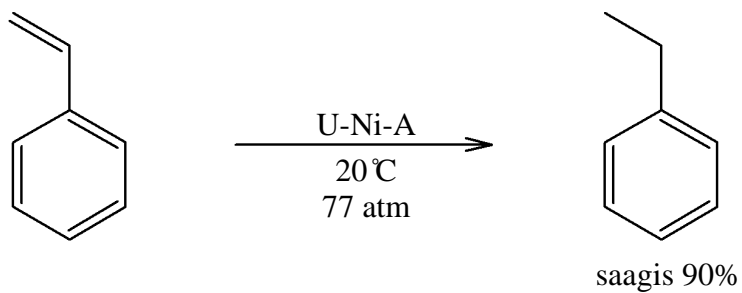
Urushibara niklit on lihtne ja ohutu valmistada ning kasutada. Erinevalt Raney niklist, mis on pürofoorne, on Urushibara nikkel lühiajaliselt õhu käes stabiilne. Katalüsaatori tegemiseks kulub aega alla tunni ning efektiivse U-Ni valmistamiseks ei pea lähtematerjal olema analüütiliselt puhas. Ilma olulise aktiivsuse languseta saab katalüsaatorit ka taaskasutada. Siiski on Urushibara Ni vähemaktiivsem kui Raney Ni. Seega on sobivates reaktsioonitingimustes Urushibara Ni abil võimalik saavutada selektiivsust ning läbi viia näiteks osalist hüdrogeenimist [4].

On tähelepanuväärne, et aktiveerimata Urushibara nikkelkatalüsaatori ehk tsingile sadestatud nikli abil toimub redutseerimine vesikeskkonnas ilma gaasilist vesinikku lisamata. Vesi omab neis reaktsioonides kaht rolli – see on nii solvent kui ka prootoni doonor. Arvatakse, et kogu redutseerimisprotsess sadestatud nikliga toimub kahes etapis: vesiniku genereerimine veest tsingi abil ning orgaaniliste ühendite hüdrogeenimine sadestatud nikli abil [30]. Ühendid, mis vees ei lahustu, redutseeritakse aeglaselt ja osaliselt, samas kasutades vee asemel vee/dioksaani segu, kulgeb reaktsioon kiiresti ning kõrgete saagistega. Kuid on ka näiteid, kus toatemperatuuril vees raskesti lahustuv ühend redutseeritakse täielikult (Skeem 20) [4].

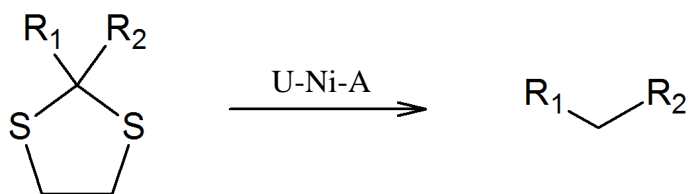


Skeem 20

Aluse või happega aktiveeritud U-Ni katalüsaatorite puhul mittevsesikeskkonnas on ära näidatud võimalused hüdrogeenimiseks (Skeem 21), dehüdrogeenimiseks, hüdrogenolüüsiks, väävlit sisaldavate funktsionaalrühmade eemaldamiseks (Skeem 22), *N*-alküülimiseks, kondensatsioonireaktsiooniks ja hüdraatimisreaktsiooniks. Loetletud kasutusvõimaluste puhul tuleb mainida, et paljudel juhtudel tuleb siiski kasutada kõrget rõhku ja temperatuuri [31,32].



Skeem 21



Skeem 22

2. EKSPERIMENTAALNE OSA

2.1. Aparatuur ja töövahendid

Sünteesides kasutatud reagentid olid varasemalt laboris sünteesitud või soetati firmadest Sigma-Aldrich, Alfa Aesar ning Riedel-deHaën. Solvendid soetati firmast Lach-Ner. Kõik kemikaale kasutati täiendava puhastamiseta (v.a THF, i-PrOH ja CH₂Cl₂).

Planaarkromatograafia teostati Macherey-Nagel silikageeliplaatidel Alugram® SIL G/UV 254. Visualiseerimiseks kasutati UV-valgust lainepikkusega 254 nm. Samuti kasutati fosformolübdeenhappe 1% lahust etanoolis või happelist KMnO₄ vesilahust ning järgnevat kuumutamist kuumaõhupuhuriga.

Kolonnkromatograafia läbiviimiseks kasutati Merck'i silikageeli Kieselgel 70-230 mesh või Biotage® Isolera One *flash* kolonnkromatograafi.

Infrapunaspektrite mõõtmiseks kasutati Perkin-Elmer FTIR spektromeetrit Spectrum BXII, mis oli varustatud Interspectrum'i tsinkseleniidkristallist ATR-seadmega. Samuti mõõdeti spektrid kas KBr tabletina (tahkest aine) või kilena KBr plaatide vahel. Spektritel on andmed esitatud cm⁻¹ skaalas.

Gaaskromatograafia teostamiseks oli kasutusel Agilent 7890A/5975C inert XL GCMS System ning HP-5ms ((5% fenüül)-metüülpoliisiloksaan) mittepolaarne kapillaarkolonn (läbimõõt 0,25 mm; pikkus 30 m; statsionaarse faasi kihi paksus 0,25 µm). Kandegaasiks oli heelium 6.0. Kasutati erinevaid temperatuuriprogramme ning iga analüüsi jaoks süstiti 0,5 µl proovi. Detektorina kasutati kvadрупooliga massispektromeetrit.

TMR spektrid mõõdeti Bruker Avance III HD spektromeetriga. ¹H spektrid mõõdeti sagedusel 700 MHz ning ¹³C spektrid sagedusel 176 MHz. Lahustina kasutati CDCl₃ või DMSO-*d*₆. TMR spektrite töötlemiseks kasutati programmi ACD/NMR Processor Academic Edition. Andmed spektritel on esitatud ppm skaalas.

2.2. Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised konstandid

Aine valem/nimetus	Molaarmass [g/mol]	st [°C]	kt [°C]/ mm Hg	d ^{20°C} [g/cm ³]	n _D ^{20°C}	Viide
6-bromo- heksaanhape	195,06	32-35	165- 170/20	-	-	[33]
aniliin	93,13	-6	183-184	1,021	1,5860	[33]
asobenseen	182,23	65-69	293	1,203	-	[33]
BocN=NBoc	230,27	89-92	-	-	-	[33]
BocNHNHBoc	232,28	123-126	-	-	-	[33]
Br ₂	159,81	-7,2	58,8	3,119	-	[34]
CDCl ₃	120,38	-64	60,9	1,500	1,4444	[34]
CH ₂ Cl ₂	84,93	-95	39-40	1,325	1,4244	[33]
DMSO- <i>d</i> ₆	84,17	20	190	1,18	1,4760	[33]
Et ₂ O	74,12	-116	34,6	0,713	1,3525	[33]
EtOAc	88,11	-84	76-77	0,902	1,3720	[33]
EtOH	46,08	-90	78	0,789	1,3610	[33]
H ₂ O	18,02	0	100	1,000	1,3330	[33]
heksaan	86,18	-95	69	0,659	1,3750	[33]
hüdrasobenseen	184,24	119-126	-	-	-	[33]
i-Pr ₂ NH	101,19	-61	83-84	0,718	1,3920	[33]
i-PrOH	60,10	-90	82-83	0,785	1,3770	[33]
KBr	119,01	730	1435	2,75	1,559	[33]
LDA	107,12	-	66	0,80	-	[33]
MeOH	32,04	-98	64,7	0,791	1,3290	[33]
metaanhape	46,03	7-9	100-101	1,220	1,3710	[33]
metüül-4- bromobutanaat	181,03	-	186-187	1,434	1,4620	[35]
metüül-6-bromo- heksanaat	209,08	4,9	150	1,316	1,4640	[36,37]
NaOH	40,00	318	1390	2,13	-	[33]
<i>N</i> -atseto- hüdrasobenseen	150,18	130-132	-	-	-	[38]
<i>n</i> -butüüllitium	64,06	-95	80	0,68	-	[35]
NiCl ₂ ·6H ₂ O	237,71	140	-	1,92	-	[33]
Oxone®	615,50	-	-	1,15	-	[33]
petrooleeter	-	-	40-60	0,660	-	[33]
püridiin	79,10	-42	115	0,978	1,5100	[33]
sidrunhape	192,13	153-154	-	1,665	-	[33]
SOCl ₂	118,97	-104,5	76	1,638	1,527	[33]
Zn	65,39	420	907	7,133	-	[34]
tetra- <i>n</i> -butüül- ammooniumjodiid	369,38	142-148	-	-	-	[33]
THF	72,11	-108	66	0,889	1,4070	[33]

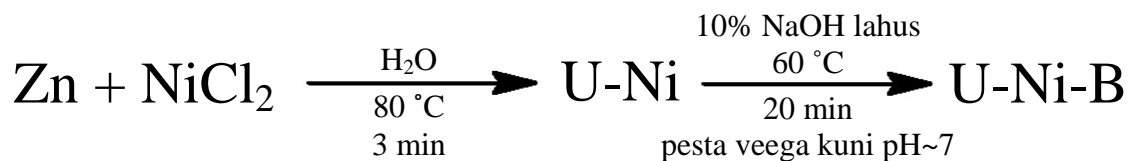
2.3. Kasutatud lahustite puhastamine

Tetrahüdrofuraan. Keedeti argooni atmosfääris naatriumi ja besnofenooni peal kuni lahus muutus tumesiniseks. Seejärel destilleeriti.

Diisopropüülamiin. Keedeti 0,5 tundi CaH_2 peal ja destilleeriti Ar atmosfääris.

Diklorometaan. Keedeti 0,5 tundi CaH_2 peal ja destilleeriti Ar atmosfääris.

2.4. U-Ni-B katalüsaatori valmistamine

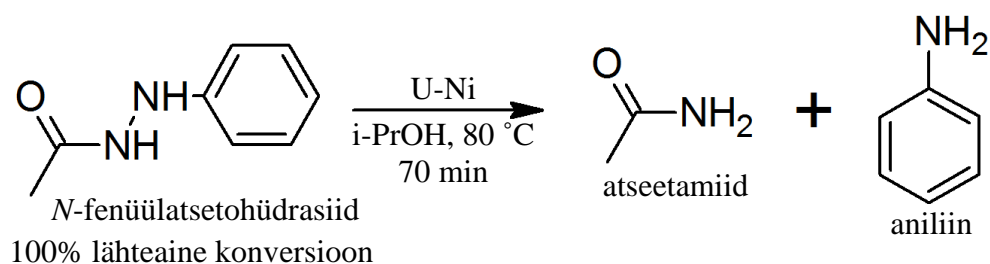


Skeem 23

Urushibara Ni-katalüsaator valmistati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [39]. Zn-tolmule (5 g, 76,4 mmol) lisati vesi (5 ml), mis seejärel viidi magnetsegajapulga abil ühtlaseks suspensiooniks. Segu kuumutati 80 °C juurde ning seejärel lisati ühekorraga 80 °C juurde kuumutatud NiCl₂·6H₂O (2 g, 8,4 mmol) lahust vees (10 ml). Toimus reaktsioon. 3 minuti möödudes peatati magnetsegaja töö, katalüsaatoril lasti settida ning lahust dekanteeriti. Katalüsaatorit pesti 2 korda kuuma veega (80 °C), pesuvesi dekanteeriti. Katalüsaatori aktiveerimiseks lisati sellele 100 ml 10% NaOH lahust. Reaktsioonisegu kuumutati 20 minutit 60 °C juures. Lahust dekanteeriti ning katalüsaatorit ja kolbi pesti dekanteerides 5 korda kuuma veega (vähemalt 80 °C) kuni pH-paberi järgi oli pesuvee pH neutraalne (U-Ni-B katalüsaator). (Skeem 23)

2.5. N-fenüülasetohüdrasiidi lõhustamine Urushibara Ni katalüsaatori abil

Eksperiment 1: aktiveerimata katalüsaatoriga

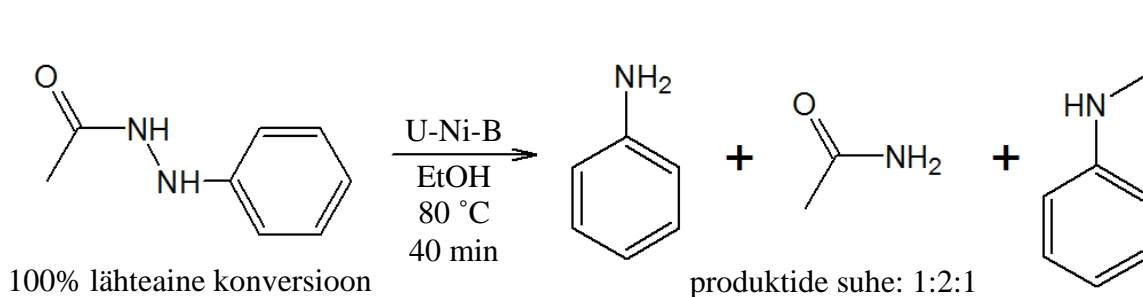


Skeem 24

1 mmol (150 mg) N-fenüülasetohüdrasiidi 5 ml etanoolis viidi kokku aktiveerimata katalüsaatoriga U-Ni (5 g Zn, 2 g NiCl₂·6H₂O) (peatükk 2.3.). Reaktsioonil lasti toatemperatuuril kulgeda 60 minutit, kuid TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) järgi produktide teket näha ei olnud. Kui aga aktiveerimata katalüsaatori ja

isopropüülalkoholi (2,5 ml) kuumale (80 °C) suspensioonile lisati tahke *N*-fenüülatsetohüdrasiid (150 mg, 1 mmol) toimus lähteaine 100% konversioon 70 minuti jooksul (TLC järgi, EtOAc/petrooleeter 1:1). (Skeem 24)

Ekspirement 2: aktiveeritud katalüsaatoriga, etanooli keemistemperatuuril



Skeem 25

1 mmol (150 mg) *N*-fenüülatsetohüdrasiidi 5 ml etanoolis viidi kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (5 g Zn, 2 g NiCl₂·6H₂O, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioonisegu temperatuur tõsteti 80 °C juurde (5 minuti jooksul) ning 40 minuti pärast oli TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) põhjal kogu lähteaine ära reageerinud. TLC järgi tekkis 3 produkti, millest kaks vastasid tunnusainetele (aniliin, atseetamiid), kuid kolmas oli tundmatu. Reaktsiooniseguga viidi läbi kolonnkromatograafia (EtOAc/petrooleeter 1:4) ja eraldati tundmatu ühend. TMR abil tuvastati *N*-etüülaniliin. (Skeem 25)

¹H TMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,05 (m, 2 H, ArH); 6,54-6,49 (m, 3 H, ArH); 5,47 (s, 1 H, NH); 3,02-2,98 (m, 2 H, CH₂); 1,15 (t, *J* = 14,3 Hz, 3 H, CH₃).

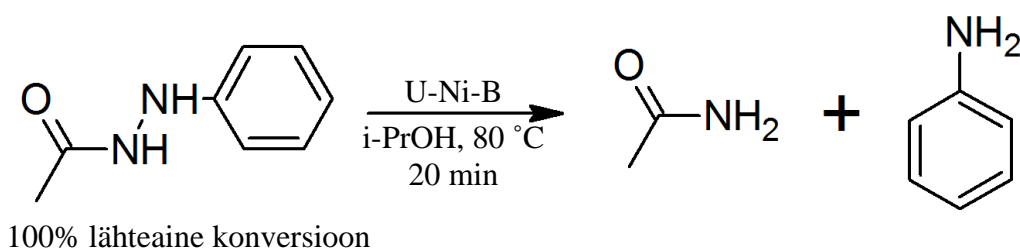
¹³C TMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 149,01 (s, N-C(CH)₂); 128,88 (s, *meta* CH); 115,42 (s, *para* CH); 111,92 (s, *orto* CH); 37,29 (s, CH₂); 14,43 (s, CH₃).

Ekspirement 3: aktiveeritud katalüsaatoriga, 2x kontsentreeritumas lahuses

1 mmol (150 mg) *N*-fenüülatsetohüdrasiidi 2,5 ml etanoolis (kogu lähteaine ei lahustunud) viidi kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (5 g Zn, 2 g NiCl₂·6H₂O, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioonisegu temperatuur tõsteti 80 °C juurde (5 minuti jooksul) ning 20 minuti pärast oli TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) järgi

kogu lähteaine ära reageerinud. TLC järgi tekkis 3 produkti, millest kaks vastasid tunnusainetele (aniliin, atseetamiid), kuid kolmas vastas eelnevalt identifitseeritud *N*-etüülaniliinile.

Eksperiment 4: aktiveeritud katalüsaatoriga kasutades lahustina isopropüülalkoholi



Skeem 26

1 mmol (150 mg) *N*-fenüülatsetohüdrasiidi 2,5 ml isopropüülalkoholis (kogu lähteaine ei lahustunud) viidi kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (5 g Zn, 2 g NiCl₂·6H₂O, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioonisegu temperatuur tõsteti 80 °C juurde (5 minuti jooksul) ning 20 minuti pärast oli TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) järgi kogu lähteaine ära reageerinud. TLC järgi tekkis 2 produkti, mis vastasid tunnusainetele (aniliin, atseetamiid) (Skeem 26). GC-MS abil tuvastati ka *N*-isopropüülaniliin (<1%).

Eksperiment 5: aktiveeritud katalüsaatoriga, toatemperatuuril

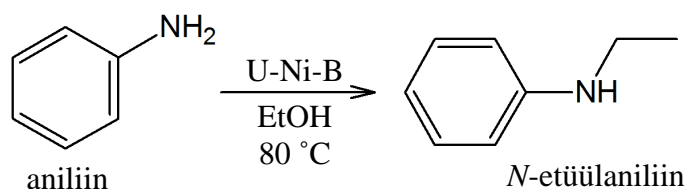
1 mmol (150 mg) *N*-fenüülatsetohüdrasiidi 5 ml isopropüülalkoholis viidi õhuatmosfääris kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (5 g Zn, 2 g NiCl₂·6H₂O, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioon kulges aeglaselt. 70 tunni möödudes oli lähteaine ära reageerinud ning TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) järgi tekkis lisaks atseetamiidile ning aniliinile veel üks tundmatu punakas-pruun produkt. Tundmatu produkt võis tekkida lõhustamise produktide oksüdeerumisel õhuhapniku toimel.

Eksperiment 6: aktiveeritud katalüsaatoriga, toatemperatuuril, Ar atmosfääris

1 mmol (150 mg) *N*-fenüülatsetohüdrasiidi 5 ml isopropüülalkoholis viidi Ar atmosfääris kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (5 g Zn, 2 g NiCl₂·6H₂O, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioon kulges aeglaselt. 140 tunni möödudes oli

TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) järgi u 50% lähteainest ära reageerinud ning lisandite teket ei täheldatud.

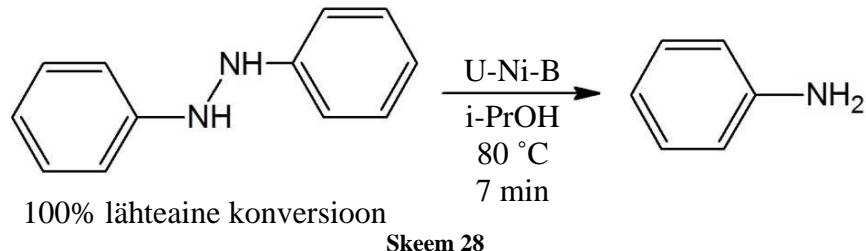
2.6. *N*-etüülaniliini süntees aniliinist



Skeem 27

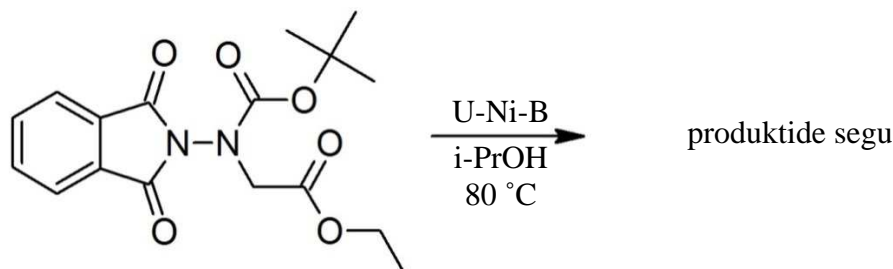
Aniliin (97 mg, 1,04 mmol) lahustati 2,5 ml etanoolis ning viidi kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (5 g Zn, 2 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioonisegu temperatuur tõsteti 80 °C juurde (5 minuti jooksul). 10 minuti möödudes oli TLC järgi reaktsioonisegus lisaks aniliinile ka *N*-etüülaniliin. (Skeem 27)

2.7. Hüdrasobenseeni lõhustamine U-Ni-B katalüsaatori abil



Aktiveeritud katalüsaatori U-Ni-B (5 g Zn, 2 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, 100 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.) ja isopropüülalkoholi (2,5 ml) kuumale (80 °C) suspensioonile lisati tahke hüdrasobenseen (1 mmol, 184 mg.). Reaktsiooni jälgiti TLC (EtOAc/petrooleeter 1:1) abil ning 7 minuti pärast oli kogu lähteaine ära reageerinud. TLC järgi oli produktiks aniliin. (Skeem 28)

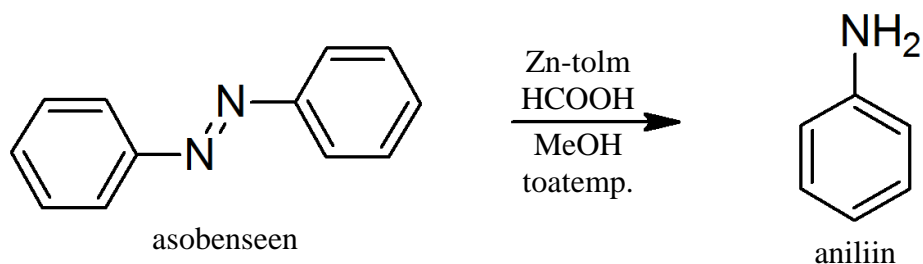
2.8. Etüül[(*tert*-butoksükarbonüül)(1,3-diokso-1,3-dihüdro-2*H*-isoindol-2-üül)amino]atsetaadi lõhustamine U-Ni-B katalüsaatori abil



Skeem 29

3 mmol etüül[(*tert*-butoksükarbonüül)(1,3-diokso-1,3-dihüdro-2*H*-isoindol-2-üül)amino]atsetaati (1044 mg) 15 ml isopropüülalkoholis viidi kokku aktiveeritud katalüsaatoriga U-Ni-B (15 g Zn, 6 g NiCl₂·6H₂O, 300 ml 10% NaOH lahust, peatükk 2.3.). Reaktsioonisegu temperatuur tõsteti 80 °C juurde (5 minuti jooksul). TLC (EtOAc/petrooleeter 1:2) järgi tekkis produktide segu. Reaktsioonil lasti käia 1,5 tundi, misjärel reaktsioonisegu filtreeriti ning lahusti aurustati. Reaktsioonisegu komponentide eraldamiseks viidi läbi kiirkolonnkromatograafia, kuid ainete segu keerulisuse tõttu produktide eraldamine ei õnnestunud. (Skeem 29)

2.9. Asobenseeni lõhustamine Zn-tolmu abil.



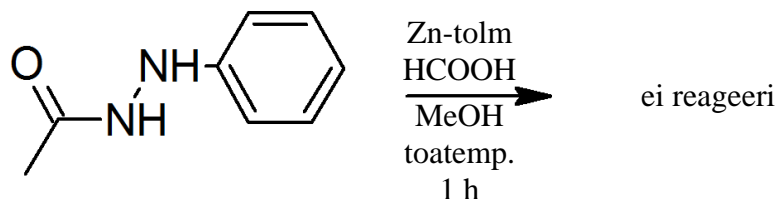
Skeem 30

Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [40]. Toatemperatuuril argooniatmosfääris lisati Zn-tolmule (333 mg, 5,09 mmol) metanoolis (3 ml) lahustatud asobenseen (182 mg, 1 mmol). Seejärel viidi kolbi ka metaanhape (1 ml). 4 minuti möödudes oli reaktsioon TLC (EtOAc/petrooleeter 1:5) järgi lõppenud. TLC järgi

sisaldas segu lisaks aniliinile ka vähesel määral asobenseeni ning mitut tundmatut lisandit. (Skeem 30)

2.10. N-N sideme lõhustamine Zn-tolmu abil

Eksperiment 1: N-fenüülasetohüdrasiidi lõhustamine



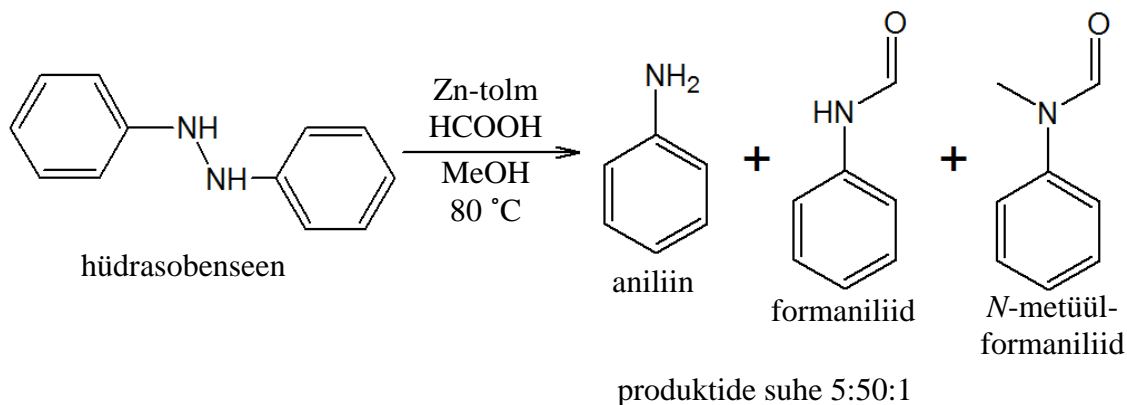
Skeem 31

Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [40]. Toatemperatuuril argooniatmosfääris lisati Zn-tolmule (333 mg, 5,09 mmol) metanoolis (3,5 ml) lahustatud *N*-fenüülasetohüdrasiid (147 mg, 0,98 mmol). Seejärel lisati metaanhape (1 ml). 60 minuti möödudes reaktsiooni ei toimunud (TLC järgi). (Skeem 31)

Eksperiment 2: hüdrasobenseeni lõhustamine toatemperatuuril

Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [40]. Toatemperatuuril argooniatmosfääris lisati Zn-tolmule (333 mg, 5,09 mmol) metanoolis (5 ml) lahustatud hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol). Seejärel viidi kolbi ka metaanhape (1 ml). 40 minuti möödudes reaktsiooni ei toimunud (TLC järgi).

Eksperiment 3: hüdrasobenseeni lõhustamine kuumutades



Skeem 32

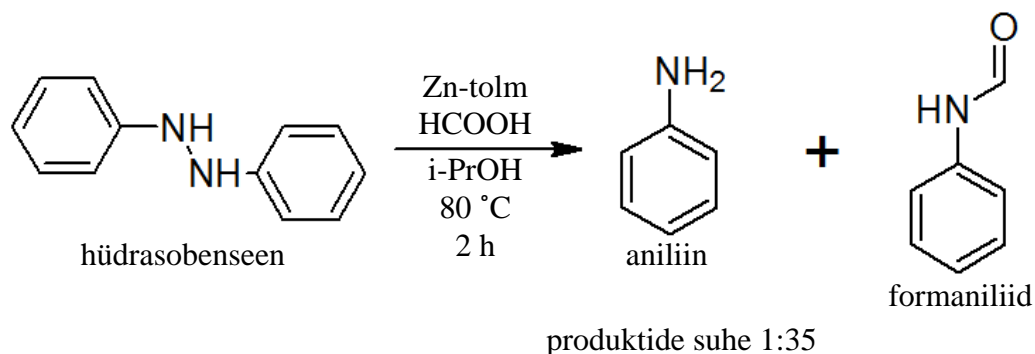
Sünteesi teostamisel toetuti kirjanduses toodud eeskirjale [40]. Toatemperatuuril lisati Zn-tolmule (333 mg, 5,09 mmol) metanool (3 ml) ja hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol). Suspensiooni kuumutati keemiseni ning siis lisati metaanhape (1 ml). Reaktsioonisegu keetmist jätkati püstjahutiga. Reaktsiooni käiku jälgiti TLC (EtOAc/petrooleeter 1:2) abil ning selgus, et esimese 5 minutiga oli TLC järgi tekkinud mitu erinevat produkti, millest üks vastas tunnusainele (aniliin). 5 tunni möödudes oli TLC järgi reaktsioonisegu peamiselt tundmatu produkt. Reaktsioonisegu filtreeriti ning filtraadilt aurutati solvent. Kolvi põhja jäänud osa lahustati Et₂O-s (30 ml). Eetrilahust pesti küllastunud Na₂CO₃ (30 ml) vesilahusega ning seejärel pesti veekihti Et₂O-ga (30 ml). Eetrilahused ühendati, kuivatati magneesiumsulfaadil ning lahusti aurutati kokku. Produkt lahustati EtOAc/petrooleeter 1:2 segus, filtreeriti läbi silikageeli kihi ning taaskord eemaldati solvent rotaatoraurustil. Saadud segu lahutati kiirkolonnkromatograafia abil (EtOAc/petrooleeter 1:2). Ühesugused fraktsioonid ühendati ning aurutati solvent. GC-MS abil tuvastati aniliin (vastas aniliinile ka TLC järgi). TMR, IR ja GC-MS abil tuvastati *N*-fenüülformamiid (formaniliid). GC-MS tuvastas ka *N*-metüül, *N*-fenüülformamiidi. GC-MS abil määrati reaktsioonisegu produktide ligikaudsed suhted (Skeem 32).

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H, NH); 8,71 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, *cis* HC=O), 8,35 (s, 1H, *trans* HC=O); 7,99 (s, 1H, NH); 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H, ArH); 7,34 (m, 4 H, ArH); 7,20-7,17 (m, 1 H, ArH); 7,14-7,10 (m, 3H, ArH).

¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃) δ: 163,10 (s, *trans* C=O); 159,52 (s, *cis* C=O); 137,06 (s, *cis* NHC(CH)₂); 136,86 (s, *trans* NHC(CH)₂); 129,82 (s, *trans meta* CH); 129,16 (s, *cis meta* CH); 125,35 (s, *trans para* CH); 124,86 (s, *cis para* CH); 120,14 (s, *cis orto* CH); 118,85 (s, *trans orto* CH).

FTIR ν (cm⁻¹): 3266, 3192, 3135, 3058, 2875, 1672, 1620, 1599, 1543, 1492, 1442, 1402, 1314, 1302, 1252, 1215, 1178, 1146, 1178, 1028, 904, 864, 748, 690, 656

Ekspriiment 4: hüdrasobenseeni lõhustamine isopropüülalkoholis

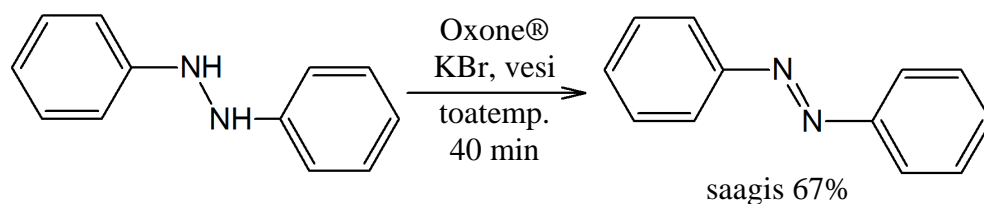


Skeem 33

Sünteesi teostamisel toetuti kirjanduses toodud eeskirjale [40]. Toatemperatuuril lisati Zn-tolmule (333 mg, 5,09 mmol) isopropüülalkohol (3 ml) ja hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol). Suspensiooni kuumutati keemiseni ning siis lisati metaanhape (1 ml). Reaktsioonisegu keetmist jätkati püstjahutiga. 2 tunni möödudes oli TLC (EtOAc/petrooleeter 1:2) järgi lähteainet alles ~10%. GC-MS järgi sisaldas reaktsioonisegu hüdrasobenseeni, aniliini, formaniliidi ja vähesel määral muid lisandeid (<1%). (Skeem 33)

2.11. Hüdrasobenseeni oksüdeerimine Oxone®-ga asobenseeniks

Ekspriiment 1: Oxone® ja KBr



Skeem 34

Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [41]. Eelnevalt uhmris peenestatud hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol) viidi vette (3 ml) ning lisati KBr (118 mg, 0,99 mmol). Suspensioonile lisati 7 minuti jooksul Oxone®-i (615 mg) lahus vees (3 ml). Hele substraat muutus reaktsiooni käigus tumepruuniks. Reaktsioonisegu segati 40 minutit, filtreeriti ja filtrile jäänud tumedat sadet pesti veega. Seejärel vahetati filtraadinõud ning filtril olevat pruuni sadet pesti petrooleetriga. Lahusti aurustati ja

saadi 123 mg (0,67 mmol) asobenseeni (67% saagis). Produkti ja tunnusaine IR-spektrid olid identsed. (Skeem 34)

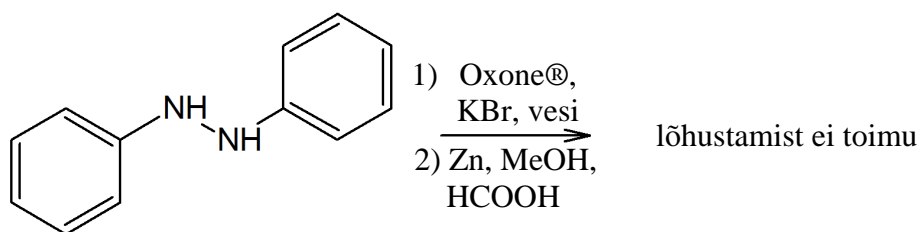
FTIR ν (cm⁻¹): 3062, 1582, 1483, 1452, 1395, 1299, 1222, 1158, 1151, 1071, 1020, 999, 926, 774, 687

Eksperiment 2: ainult Oxone®

Süntees teostati toetudes kirjanduses toodud eeskirjale [41]. Hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol) viidi vette (3 ml). Suspensioonile lisati 6 minuti jooksul Oxone®-i (615 mg) lahus vees (2 ml). Visuaalselt reaktsiooni toimumist ei täheldatud. TLC (EtOAc/petrooleeter 1:5) järgi tekkis reaktsioonisegusse asobenseen. Reaktsioonisegu segati 80 minutit, filtreeriti ja filtrile jäänud kollast sadet pesti veega. Seejärel vahetati filtraadinõud ning filtril olevat sadet pesti petrooleetriga. Seekord aurustati filtraadilt solvent ning kätte saadi 106 mg ainet, millest $\frac{3}{4}$ oli hüdrasobenseen ja $\frac{1}{4}$ asobenseen (TLC järgi).

2.12. Aniliini süntees hüdrasobenseenist Oxone®-i ja Zn-tolmu abil

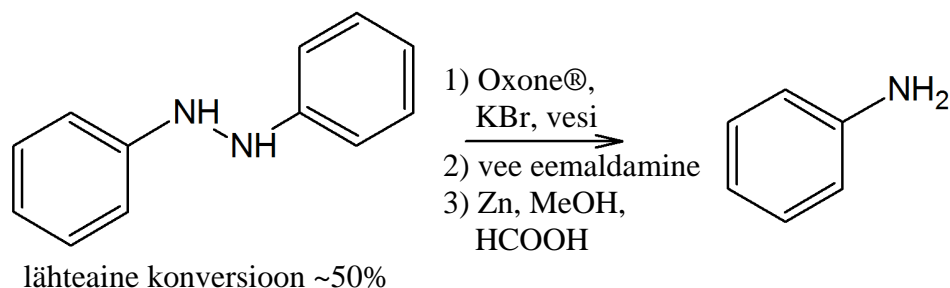
Eksperiment 1



Skeem 35

Sünteesi teostamisel toetuti kirjanduses toodud eeskirjale [40,41]. Eelnevalt uhmris peenestatud hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol) viidi vette (3 ml) ning lisati KBr (118 mg, 0,99 mmol). Suspensioonile lisati 5 minuti jooksul Oxone®-i (615 mg) lahus vees (3 ml). Hele substraat muutus reaktsiooni käigus tumepruuniks ning TLC järgi tekkis asobenseen. 6 minutit peale Oxone®-i lisamist lisati segule Zn-tolm. TLC järgi edasist reaktsiooni ei toimunud. Seejärel lisati segule ka 2 ml metanooli, kuid reaktsiooni endiselt ei toimunud. (Skeem 35)

Eksperiment 2



Skeem 36

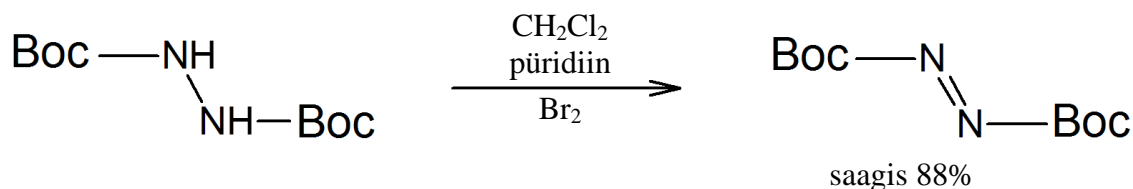
Sünteesi teostamisel toetuti kirjandusele [40,41]. Eelnevalt uhmris peenestatud hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol) viidi vette (3 ml) ning lisati KBr (118 mg, 0,99 mmol). Suspensioonile lisati 7 minuti jooksul Oxone®-i (615 mg) lahus vees (3 ml). Hele substraat muutus reaktsiooni käigus tumepruuniks, TLC järgi tekkis asobenseen. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 60 minutit, lisati 5 ml vett ning tahketel osakestel lasti settida. Süstla abil eemaldati sette peal olev vesi. Kolbi ja sadet pesti veega (4 korda) samal viisil kuni pH paberi järgi oli lahuse pH neutraalne. Seejärel lisati kolbi Zn-tolm (333 mg, 5,09 mmol) ja metanool (3 ml). Kolb suleti septumiga ning täideti argooniga, misjärel lisati metaanhape (1 ml). 5 minuti möödudes selgus, et ära reageeris asobenseen ning tekkis aniliin (TLC abil EtOAc/petrooleeter 1:5). Reaktsioonisegu sisaldas olulisel määral ka hüdrasobenseeni (TLC järgi ~50%). (Skeem 36)

Eksperiment 3

Sünteesi teostamisel toetuti kirjandusele [40,41]. Eelnevalt uhmris peenestatud hüdrasobenseen (184 mg, 1 mmol) viidi vette (3 ml) ning lisati KBr (178 mg, 1,5 mmol). Suspensioonile lisati 10 minuti jooksul Oxone®-i (923 mg) lahus vees (4,5 ml). Hele suspensioon muutus reaktsiooni käigus tumepruuniks, TLC järgi tekkis asobenseen. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 3 tundi. Seejärel peatati magnetsegaja ning tahketel osakestel lasti settida. Dekanteerides eemaldati sette peal olev vesi. Kolbi ja sadet pesti 2 korda, pesuvesi dekanteeriti. Seejärel lisati Zn-tolm (333 mg, 5,09 mmol) ja metanool (3 ml). Kolb suleti septumiga ning täideti argooniga, misjärel lisati metaanhape (1 ml). 5 minuti möödudes selgus, et ära reageeris

asobenseen ning tekkis aniliin (TLC abil EtOAc/petrooleeter 1:5). Reaktsioonisegu sisaldas olulisel määral ka hüdrasobenseeni (TLC järgi ~50%).

2.13. Di-*tert*-butüülasodikarboksülaadi (DBAD) süntees

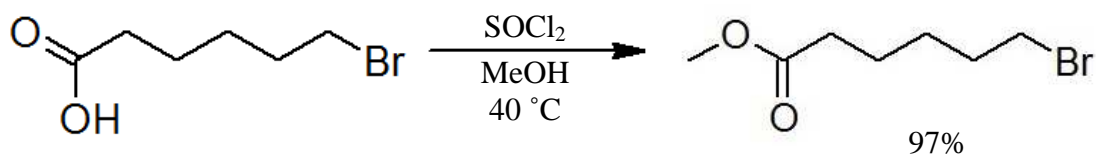


Skeem 37

Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [42], argooniatmosfääris ja septumiga suletud kolvis. BocNHNHBoc (2,534 g, 10,9 mmol) lahustati diklorometaanis (108 ml) ning saadud lahusele lisati püridiin (1,78 ml, 22 mmol). Jäävannis jahutades lisati tilkhaaval broomi (0,61 ml, 11,9 mmol) lahus diklorometaanis (21,5 ml) 5 minuti jooksul. Reaktsioonisegu muutus kollaseks. Reaktsiooni käiku jälgiti TLC abil (EtOAc/petrooleeter 1:10) ning 25 min möödudes oli lähteaine täielikult ära reageerinud. Reaktsioonisegule lisati 215 ml CH₂Cl₂. Seejärel pesti lahust 0,4M sidrunhappe vesilahusega (3 x 108 ml), 1M Na₂CO₃ lahusega (2 x 54 ml), veega (54 ml), küllastunud NaCl vesilahusega (3 x 54 ml), kuivatati MgSO₄ peal ning lahusti aurustati vaakumis. Saadi 2,413 g (10,5 mmol, 96% saagis) kollast produkti, mis sisaldas lisandeid TLC ja IR järgi. Saadud produkt ümberkristalliti petrooleetris ning kätte saadi 2,216 g (9,6 mmol, 88% teoreetilisest) suuri kollaseid kristalle. Ümberkristallitud produkt oli puhas TLC järgi ja vastas tunnusaine IR spektrile. (Skeem 37)

FTIR ν (cm⁻¹): 3505, 2988, 2945, 2879, 1803, 1764, 1719, 1461, 1396, 1372, 1279, 1260, 1141, 1047, 948, 835, 818, 768, 657, 541, 464, 427

2.14. Metüül-6-bromoheksanaadi süntees

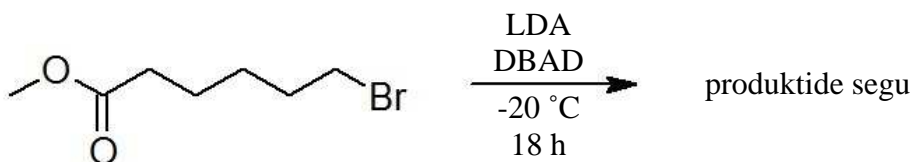


Skeem 38

Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [43]. Magnetsegajaga kolbi viidi metanool (75 ml) ja jäävannil jahutades lisati tilkhaaval tionüülkloriid (18,7 ml). 6-bromoheksaanhape (10,007 g, 55,3 mmol) lahustati metanoolis (100 ml) ning viidi reaktsioonikolbi. 50 ml metanooliga loputati nõude seintelt ja lehtlilt happe jäägid reaktsioonisegusse. Reaktsioonisegu kuumutati 40 °C juurde ning 1,5 tunni möödudes oli reaktsioon TLC (EtOAc/petrooleeter 1:9) järgi lõppenud. Saadud lahus aurutati kokku, lahustati EtOAc/petrooleeter 1:9 segus ning filtreeriti läbi õhukese silikageelikihi. Taaskord aurutati solvent. Solvendijääkide eemaldamiseks produktist puhuti segust läbi õhku (3 tunni jooksul), mille tulemusena saadi 11,278 g (53,9 mmol) metüül-6-bromoheksanaati, mis oli puhas TLC järgi ja IR spekter oli sarnane metüül-4-bromobutanaadi spektriga. Saagis 97 %. (Skeem 38)

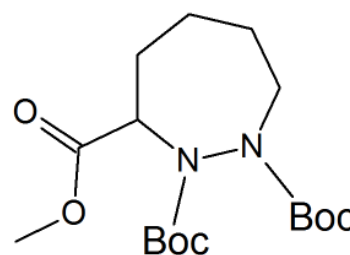
FTIR ν (cm⁻¹): 3460, 2949, 2865, 1739, 1458, 1437, 1364, 1255, 1200, 1174, 1127, 1063, 1001, 885, 850, 734, 643, 562

2.15. 1,2-di-*tert*-butüül-3-metüül-1,2-diasepaan-1,2,3-trikarboksülaadi süntees



Skeem 39

1,2-di-*tert*-butüül-3-metüül-1,2-diasepaan-1,2,3-trikarboksülaadi (Skeem 40) süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [44]. 1 minuti jooksul lisati argooniatmosfääris ja jäävannil magnetsegajal segades 1,6M *n*-butüüllitiumi lahus heksaanis (3,36 ml, 5,38 mmol) *i*-Pr₂NH (0,76 ml, 5,39 mmol) lahusele kuivas THF-s (1,75 ml). Seejärel segati reaktsioonisegu 20 minutit (jäävannil). Saadud LDA lahus jahutati 10 minuti jooksul -78 °C juurde ja 8 minuti jooksul lisati tilkhaaval metüül-6-bromoheksanaadi (1,049 g, 5 mmol) lahus kuivas THF-s (4,25 ml).

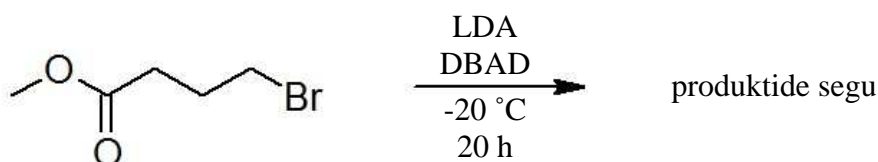


Skeem 40

Reaktsioonisegu segamist jätkati 2 tunni jooksul $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures. Kahe tunni möödudes lisati 5 minuti jooksul tilkhaaval DBAD-i (1,38 g, 5,99 mmol) lahus kuivas CH_2Cl_2 -s (2,5 ml), jälgides, et lahuse temperatuur ei tõuseks üle $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. 20 minuti pärast lisati korraga argooni vastuvoolus $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (270 mg, 0,73 mmol). 5 minuti möödudes viidi reaktsioonisegu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juurde. Neis tingimustes jätkati segamist 18 h jooksul. 18 tunni möödudes oli reaktsioonisegu vähemalt 7 komponenti (TLC järgi), millest koheselt tuvastati DBAD ja metüül-6-bromoheksanaat. Seejärel viidi reaktsioonisegu jaotuslehtrisse, kus oli küllastunud KH_2PO_4 vesilahus (150 ml) ja Et_2O (200 ml). Segu loksutati ning eraldati vee- ja eetrikiht. Veekihti ekstraheeriti veel 100 ml Et_2O -ga. Eetrilahused ühendati ning pesti küllastunud NaHCO_3 lahusega (50 ml) ja seejärel veega (100 ml). Eetrilahus kuivatati (MgSO_4), filtreeriti, seejärel aurustati solvent. Reaktsiooniseguga viidi läbi kiirkolonnkromatograafia (EtOAc /petrooleeter 1:5), mille abil õnnestus eraldada ja IR ning TLC abil tuvastada BocNHNHBoc . Ülejäänud komponentide eraldamine ei õnnestunud. (Skeem 39)

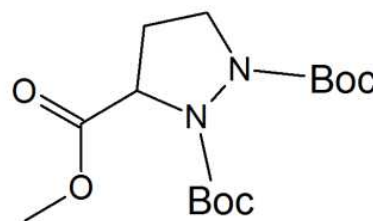
FTIR ν (cm^{-1}): 3321, 2987, 2936, 1737, 1702, 1506, 1486, 1394, 1368, 1323, 1248, 1158, 1052, 1022, 899, 861, 804, 769, 645

2.16. 1,2-di-*tert*-butüül-3-metüülpürasolidiin-1,2,3-trikarboksülaadi süntees



Skeem 41

1,2-di-*tert*-butüül-3-metüülpürasolidiin-1,2,3-trikarboksülaadi (Skeem 42) süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [44]. 2 minuti jooksul lisati argooniatmosfääris ja jäävannil magnetsegajal segades 1,6M n -butüüllitium lahus



Skeem 42

heksaanis (3,36 ml, 3,12 mmol) $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0,76 ml, 3,12 mmol) lahusele kuivas THF-s (1,01 ml). Seejärel segati magnetsegajapulga reaktsioonisegu 20 minutit (jäävannil).

Saadud LDA lahus jahutati 13 minuti jooksul $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ juurde ja lisati 8 minuti jooksul tilkhaaval metüül-4-bromobutanaadi (0,525 g, 2,90 mmol) lahus kuivas THF-s (2,46 ml). Reaktsioonisegu segamist jätkati 2 tunni jooksul $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures. Kahe tunni möödudes lisati 9 minuti jooksul tilkhaaval DBAD-i (800 mg, 3,47 mmol) lahus kuivas CH_2Cl_2 -s (1,45 ml) jälgides, et lahuse temperatuur ei tõuseks üle $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. 20 minuti pärast lisati korraga argooni vastuvoolus $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (157 mg, 0,42 mmol). 5 minuti möödudes viidi reaktsioonisegu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juurde. Neis tingimustes jätkati segamist 20 h jooksul. Seejärel viidi reaktsioonisegu jaotuslehtrisse, kus oli küllastunud KH_2PO_4 vesilahus (116 ml) ja Et_2O (87 ml). Segu loksutati ning eraldati vee- ja eetrikiht. Vee kihti ekstraheeriti veel 58 ml Et_2O -ga. Eetrilahused ühendati ning pesti küllastunud NaHCO_3 lahusega (29 ml) ja seejärel veega (58 ml). Eetrilahus kuivatati (MgSO_4), filtreeriti, seejärel aurustati solvent. TLC (EtOAc /petrooleeter 1:5) järgi tekkis produktide segu. Reaktsiooniseguga viidi läbi kiirkolonnkromatograafia (EtOAc /petrooleeter 1:5), mille tulemusena saadi peamise komponendina (215 mg) kätte ja IR ning TLC abil tuvastati BocNHNHBoc . Soovitud produkti eraldamine ja tuvastamine ei õnnestunud. (Skeem 42)

FTIR ν (cm^{-1}): 3315, 2986, 2933, 1735, 1700, 1480, 1458, 1393, 1366, 1322, 1266, 1244, 1150, 1050, 1021, 1007, 898, 863, 802, 766, 649

3. TULEMUSTE ARUTELU

3.1. Töö eesmärk

Arvestades hüdrasiinide kasutusvõimalust lähteainena lämmastikühendite saamisel, eriti selliste, mida saadakse N-N sideme lõhkumisel, oli käesoleva töö eesmärgiks leida efektiivne, lihtsasti kasutatav, ohutu ja ökonoomne meetod N-N sideme lõhustamiseks. Selleks plaaniti rakendada Urushibara niklil põhinevaid katalüsaatori modifikatsioone, mis ei nõua gaasilist vesinikku ning millega saab töötada ka vees [4].

3.2. Lõhustamine Urushibara nikliga

3.2.1. *N*-fenüülatsetohüdrasiidi lõhustamine

Uurimaks, kas Urushibara Ni abil on võimalik lõhustada hüdrasiine, valiti mudelühendiks *N*-fenüülatsetohüdrasiid. Alguses viidi katse läbi etanoolis. Selgus, et N-N sideme lõhustumine toimub ning tekib aniliin ja atseetamiid (Skeem 25, lk 22). Samas tekkis ka tundmatu produkt, mis reaktsioonisegust eraldati ning tuvastati. Tegu oli *N*-etüülaniliiniga. Uurides kirjandust selgus, et *N*-alküülimine Urushibara Ni abil on varasemalt tuntud reaktsioon [31,45]. Kontrolliks viidi läbi ka katse, kus aniliin alküüliti etanoolilahuses *N*-etüülaniliiniks (Skeem 27, lk 24). Saadud tulemuste põhjal võib järeldada, et Urushibara Ni abil on võimalik lisaks N-N sideme lõhustamisele alküülida ka moodustunudprodukte ühekolvisünteesina.

Reaktsioonitingimusi optimeeriti ning reaktsiooni kulgemist uuriti erinevates tingimustes (Tabel 1).

Tabel 1. *N*-fenüülatsetohüdrasiidi (1 mmol) lõhustamine. Katalüsaator - 2 g NiCl₂·H₂O; 5 g Zn.

Kat.*	ml/solvent	Temp.	Aeg	Konversioon	Märkused
U-Ni	5/EtOH	toatemp.	1 h	ei reageeri	-
U-Ni-B	2,5/EtOH	80 °C	20 min	100%	toimus <i>N</i> -alküülimine
U-Ni	2,5/ <i>i</i> -PrOH	80 °C	70 min	100%	-
U-Ni-B	5/ <i>i</i> -PrOH	toatemp.	70 h	100%	õhu käes tekkis punane lisaproduct
U-Ni-B	5/ <i>i</i> -PrOH	toatemp.	140 h	50%	argooniga täidetud kolvis lisandeid ei tekkinud
U-Ni-B	2,5/ <i>i</i> -PrOH	80 °C	20 min	100%	-

*U-Ni-B aktiveeriti 100 ml 10% NaOH lahusega.

Kasutades etanooli asemel isopropüülalkoholi (Skeem 26, lk 23), toimus *N*-alküülimine ainult väikeses ulatuses (< 1%), millest järeldati, et hüdrasiinide N-N sideme lõhustamist olulise alküülimiseta saab edukalt läbi viia isopropüülalkoholis.

Tsingile sadestatud nikkelkatalüsaatoriga (U-Ni) ja alusega töödeldud katalüsaatoriga (U-Ni-B) reaktsioonides kulus lähteaine täielikuks konversiooniks vastavalt 70 minutit ja 20 minutit. Sellest järeldati, et alusega töödeldud katalüsaator on umbes kolm korda aktiivsem.

Mõlema katalüsaatori puhul toimus lõhestamisreaktsioon toatemperatuuril aeglaselt või ei toimunud üldse. Toatemperatuuril ja õhuatmosfääris läbi viidud reaktsiooni käigus tekkis reaktsioonisegusse ka soovimatuid kõrvalprodukte, mis argooniga täidetud ning septumiga suletud analoogse reaktsiooniseguga kolvis ei esinenud. Sellest järeldati, et kõrvalproduktid tekkisid õhukomponentide toimetel.

Reaktsioonisegu kuumutamisel toimus N-N sideme kvantitatiivne lõhustamine nii U-Ni kui U-Ni-B katalüsaatoriga kiiresti ja kõrvalproduktide tekketa.

Katsetest selgus ka, et lähteaine reageerimise kiirus sõltub oluliselt lahuse kontsentratsioonist – mida kõrgem on kontsentratsioon, seda kiiremini kulgeb reaktsioon. See omakorda viitab lähteaine nõrgale adsorptsioonile katalüsaatoril. Katsetest tehti ka järeldus, et lõpuni kulgeva N-N sideme lõhustamisreaktsiooni (100% lähteaine konversioon) toimumiseks ei pea lähteaine solvendis täielikult lahustuma.

Katsete tulemusena leiti lihtne ning efektiivne meetod hüdrasoihendite N-N sideme lõhustamiseks. Lisaks leiti ka võimalus *N*-alküülitud amiinide ühekolvisünteesi teostamiseks lähtudes hüdrasoihenditest.

3.2.2. Hüdrasobenseeni lõhustamine

Hüdrasobenseeni täielik lõhustamine U-Ni-B katalüsaatori abil toimus kiiresti (Skeem 28, lk 24). Samade reaktsioonitingimuste korral toimus hüdrasobenseeni täielik lõhustamine oluliselt kiiremini kui *N*-fenüülsetohüdrasiidi puhul. Selle katse tulemusena järeldati, et tugevad elektronaktseptoorsed rühmad (atsetorühm *N*-fenüül-

atsetohüdrasiidi puhul) N-N sideme läheduses vähendavad hüdrasiini derivaadi võimekust Urushibara Ni abil lõhustuda.

3.2.3. Etüül[(*tert*-butoksükarbonüül)(1,3-diokso-1,3-dihüdro-2*H*-isoindol-2-üül)amino]atsetaadi lõhustamine

Alapealkirjas mainitud nimega substraat (Skeem 29, lk 25) oli töörühma poolt varasemalt valmistatud. Antud substraadi lõhustamise toimumise või mittetoimumise tuvastamine ei andnud soovitud tulemust. Hilisem substraadi puhtuse analüüs näitas, et see sisaldas olulisel määral lisandeid. Sellepärast edasine uurimistöö antud lähteainega lõpetati.

3.3. N-N sideme lõhustamine Zn tolmu abil protoonses keskkonnas

3.3.1. Hüdrasobenseeni N-N sideme lõhustamine Zn-tolmu abil protoonses keskkonnas

Uurides kirjandust erinevate N-N sideme lõhustamise võimaluste kohta, leiti meetod, kus Zn-tolmuga, metaanhappes ja metanoolis õnnestus toatemperatuuril efektiivselt lõhustada asoühendeid [40]. Kiire katse abil asobenseeniga veenduti selles isegi (Skeem 30, lk 25). Artiklis puudus info antud meetodi kasutamisest hüdrasoühendite lõhustamiseks.

Sel põhjusel viidi läbi analoogne reaktsioon hüdrasobenseeniga, kuid toatemperatuuril reaktsiooni ei täheldatud (Skeem 31, lk 26). Seevastu püstjahutiga keetes toimus hüdrasobenseeni lõhustamine aniliiniks (Skeem 32, lk 26). Produktina tekkinud aniliin reageeris segus oleva metaanhappega edasi *N*-metüülformaniliidiks ning formaniliidiks. Formaniliidi teke aniliinist metaanhappe juuresolekul on varasemalt tuntud reaktsioon [46]. Seda on teostatud ka ZnO juuresolekul [47]. Urushibara nikliga tehtud katsetulemustest järeldati, et *N*-metüülformaniliid tekkis *N*-alküülimise käigus, kus alküülijana käitus solvent (metanool). Kui metanooli asemel kasutati isopropüülalkoholi, siis alküülimist ei täheldatud (Skeem 33, lk 28).

Katsete tulemusena järeldati, et Zn-tolmu ja metaanhappe abil toimub kuumutades hüdrasoühendite lõhustamine. Samuti tekkis formaniliid, millest järeldati, et seda

meetodit saab kasutada ka formamiidide ühekolvisünteesi teostamiseks hüdrasiini derivaatidest.

3.3.2. Aniliini süntees hüdrasobenseenist Oxone®-i ja Zn-tolmu abil

Kuna asoühendite lõhustamine Zn-tolmu abil toimus toatemperatuuril kiiresti ja efektiivselt, siis tekkis idee, mille järgi tuleb diasendatud hüdrasoühend esmalt oksüdeerida asoühendiks ning seejärel lõhustada Zn-tolmu abil. Hüdrasoühendite oksüdeerimiseks toetuti kirjandusele, kus vesilahuses kasutati Oxone®-i ja KBr-i [41]. Kirjeldatud meetodil oksüdeeritakse bromiid Oxone®-i abil broomiks, mis omakorda oksüdeerib N-N sidet.

Hüdrasobenseeni oksüdeerimine asobenseeniks toimus osaliselt (~70% ulatuses) (Skeem 34, lk 28). Uurides põhjuseid järeldati, et täielik oksüdeerimine ei toimu, kuna reaktsioon toimub peamiselt vees lahustumatu hüdrasobenseeni pinnal, mitte kristalli sees, kuhu reagentide ligipääs on piiratud.

Aniliini ühekolvisünteesi teostamiseks tehti esialgu katse (Skeem 35, lk 29), mille käigus hüdrasobenseen oksüdeeriti (mittetäielikult) asobenseeniks ning seejärel lisati Zn-tolm. Asoühendi N=N sideme lõhustamist ei toimunud. Seejärel lisati segusse ka metanool, kuid reaktsiooni toimumist ei täheldatud.

Kuna siiski sooviti läbi viia ühekolvisüntees, eemaldati järgmises katses enne Zn-tolmu lisamist reaktsioonikolvist vesi. Vee eemaldamine sademe pealt toimus süstla abil, kuid suur osa vaheprodukti läks süstla kaudu kaduma. Hilisemast katsest selgus aga, et väiksemate ainekadudega meetod vee eemaldamiseks on dekanteerimine. Peale vee eemaldamist lisati Zn-tolm, metanool ja metaanhape. Toimus reaktsioon, mille käigus asobenseen lõhustus aniliiniks (Skeem 36, lk 30). Reaktsioonisegusse jäi olulisel määral ka hüdrasobenseeni.

Katsete tulemusena töötati välja esialgne ühekolvisüntees diasendatud hüdrasoühendite kiireks lõhustamiseks toatemperatuuril Zn-tolmu abil.

3.4. Heterotsükliliste hüdrasiinide süntees

Kuna N-N sideme lõhustamist Urushibara Ni abil taheti demonstreerida ka keerukamate molekulide puhul, tekkis idee sünteesida heterotsükliline hüdrasiin, mille lõhustamisel tekib aminohappe (lüsiini) derivaat.

3.4.1. Di-*tert*-butüülasodikarboksülaadi (DBAD) süntees

Esimese etapina tuli sünteesi lähteainena valmistada ka di-*tert*-butüülasodikarboksülaat. Süntees teostati analoogselt kirjanduses toodud eeskirjale [42]. Sünteesi teostamiseks kasutati reagentidena di-*tert*-butüülhüdrasiin-1,2-dikarboksülaati (BocNHNHBoc) ning Br₂. Süntees oli edukas ning andis produktiks di-*tert*-butüülasodikarboksülaadi (DBAD). Saagis oli peale ümberkristallimist 88%. (Skeem 37, lk 31)

3.4.2. Metüül-6-bromoheksanaadi süntees

Ühtlasi oli sünteesi teostamiseks vaja valmistada metüül-6-bromoheksanaat. Selle ühendi süntees teostati analoogselt kirjanduses toodule [43], kasutades reagentidena metanooli, 6-bromoheksaanhapet ja tionüülkloriidi. Antud sünteesi käigus saadi kõrge saagisega (97%) puhas metüül-6-bromoheksanaat. (Skeem 38, lk 31)

3.4.3. 1,2-di-*tert*-butüül-3-metüül-1,2-diasepaan-1,2,3-trikarboksülaadi süntees

Süntees teostati tuginedes kirjanduses toodud eeskirjale [44]. Lähteainetena kasutati metüül-6-bromoheksanaati ja DBAD-i. Peale reaktsiooni lõppu ei õnnestunud soovitud produkti eraldada (Skeem 39, lk 32). Tuvastada suudeti vaid BocNHNHBoc, mille tekke põhjused pole veel lõplikult välja selgitatud. Sama tulemuse andis ka teistkordne katse. Sellise tulemuse põhjused on veel ebaselged. Põhjus võib seisneda substraadi erinevuses kirjanduseeskirjas tooduga, kus kasutati 2 süsiniku võrra lühema süsinikahelaga ühendit. Seetõttu viidi läbi katse lähteainega, mille struktuur on sarnasem kirjanduses kasutatule.

3.4.4. 1,2-di-*tert*-butüül-3-metüülpürasolidiin-1,2,3-trikarboksülaadi süntees

Süntees teostati tuginedes kirjanduses toodud eeskirjale [44]. Lähteainetena kasutati metüül-4-bromobutanaati ja DBAD-i. Peale reaktsiooni lõppu ei õnnestunud produkti reaktsioonisegust eraldada (Skeem 41, lk 33). Taaskord suudeti tuvastada vaid

BocNHNHBoc. Sellise tulemuse põhjused on veel ebaselged. On võimalus, et sünteesis kasutatud lähteaine struktuur polnud piisavalt sarnane kirjanduses toodud substraadi struktuurile.

3.5. Plaanid edasisteks katsetusteks

Arvestades Urushibara nikliga läbi viidud N-N sideme lõhustamiste edukust tasub uurida sünteeside teostamise võimalikkust veefaasis. Ühtlasi on tarvis laiendada substraatide valikut selgitamiseks välja meetodi võimalused ja piirangud, varieerides hüdrasiinis olevate asendajate steerikat ja elektronefekte.

Samuti tuleb välja selgitada, kuidas mõjutab lähteainete kvaliteet katalüsaatorite aktiivsust. Kuna nikkel on kantsero- ja allergeen [48,49], tasub proovida ohutumatest metallidest valmistatud katalüsaatorite (nt tsingile sadestatud koobalt) kasutusvõimalusi N-N sideme lõhkumiseks.

Ka tuleb optimeerida hüdrasoühendi lõhustamist Oxone®-i ja Zn-tolmuga nii, et reaktsioon kulgeks lõpuni vajaduseta veefaasi dekanteerida.

Heterotsükliliste hüdrasiinide sünteesi puhul tuleb etapphaaval välja selgitada, kus on sünteesi mittetöötamise kriitiline punkt. Samuti võiks LDA asemel proovida teisi metalleerijaid [nt liitium-bis-(trimetüülsilüül)amiidi].

4. KOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärgiks oli leida efektiivne, lihtsasti kasutatav, ohutu ja ökonoomne alternatiiv hüdrasoihendide N-N sideme lõhustamiseks. Selle eesmärgi saavutamiseks viidi läbi hulganisti eksperimente uute sünteesimeetodite leidmiseks.

Kokkuvõtteks õnnestus näidata, et tsingitolmule sadestatud nikkel ning leelisega aktiveeritud Urushibara Ni on efektiivsed, ökonoomsed, lihtsalt valmistatavad ning kasutatavad katalüsaatorid N-N sideme lõhustamiseks, omades ka roheline keemia aspekti. Sobiva solventivalikuga on võimalik teostada ka lõhustamisel moodustuva aminoühendi *N*-alküülimist alkoholidega.

Perspektiivseks osutus ka tsingitolmu rakendamine protoonses keskkonnas, mis võimaldab välja töötada mugava kaheetapilise ühekolvisünteesi aminoühendite sünteesiks hüdrasinoühenditest. Samuti avastati meetod formamiidide ühekolvisünteesiks hüdrasinoühenditest tsingitolmu abil protoonses keskkonnas.

KASUTATUD ALLIKAD

- 1 Jucker, E. Recent Pharmaceutical research on hydrazine derivatives. *Pure Appl. Chem.*, 6, 3 (1963), 409-434.
- 2 Dhadialla, T. S., Carlson, G. R., Le, D. P. New Insecticides With Ecdysteroidal and Juvenile Hormone Activity. *Annu. Rev. Entomol.*, 43 (1998), 545-569.
- 3 Ragnarsson, U. Synthetic methodology for alkyl substituted hydrazines. *Chem. Soc. Rev.*, 30 (2001), 205-213.
- 4 Sakai, K., Ishige, M., Kono, H., Motoyama, I., Watanabe, K., Hata, K. Novel Reduction of Various Organic Compounds with Water in the Presence of Precipitated Metals. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41 (1968), 1902-1908.
- 5 Mäeorg, U., Grehn, L., Ragnarsson, U. Prototypical Reagent for Synthesis of Substituted Hydrazines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 22 (1996), 2626-2627.
- 6 Mäeorg, U. Ragnarsson, U. Synthesis, Application and Scope of a New Protected Hydrazine Reagent. *Tetrahedron Lett.*, 39, 7 (1998), 681-684.
- 7 Bredihhin, A., Mäeorg, U. Effective strategy for the systematic synthesis of hydrazine derivatives. *Tetrahedron*, 64 (2008), 6788-6793.
- 8 Tarbell, D. S., Tarbell A. T. Murray Raney of Chattanooga and Nickel Catalysts. *Journal of Chemical Education*, 54, 1 (January 1977), 27-28.
- 9 Ainsworth, C. The Conversion of Carboxylic Acid Hydrazides to Amides with Raney Nickel. *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 22 (1954), 5774-5775.
- 10 Hinman, R. L. Hydrogenolysis of the Nitrogen-Nitrogen Bond of Acylhydrazines with Raney Nickel. *J. Org. Chem.*, 22, 2 (February 1957), 148-150.

- 11 Taylor, E. C., Barton, J. W. Synthesis of 2-Aminonicotinamides by Raney Nickel Cleavage of Pyrazolo [3 4-b]-pyridines. *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959), 2448-2452.
- 12 Sherill, R. G. The first synthesis of 1,5-diazacyclooctan-2-one and differentially protected 1,5-diazacyclooctanes. *Tetrahedron Letters*, 48 (2007), 7053-7056.
- 13 Feuer, H. Brown, F. The Chemistry of Hydrazides. X. The Reduction of Cyclic and Acyclic Hydrazides with Diborane. *The Journal of Organic Chemistry*, 35, 5 (1970), 1468-1471.
- 14 Sviridova, L. A., Golubeva, G. A., Tavgorkin, A. N., Kochetkov, K. A. Synthesis of hydroxydiamines and triamines via reductive cleavage of N-N bond in substituted pyrazolidines. *Amino Acids*, 43 (2012), 1225-1231.
- 15 Johnson, R. E., Hane, J. T., Schlegel, D. C., Perni, R. B., Herrmann, J. L., Opalka, C. J., Carabateas, P. M., Ackerman, J. H., Swestock, J., Birsner, N. C., Tatlock, J. H. Synthesis of α -Substituted 1,2-Benzenedimethanamides. *J. Org. Chem.*, 56 (1991), 5218-5221.
- 16 Denmark, S. E., Nicaise, O., Edwards, J. P. Lithium/Ammonia Cleavage of the N-N Bond in N-(Methoxycarbonyl)- and N-Acetylhydrazines. *J. Org. Chem.*, 55 (1990), 6219-6223.
- 17 Alonso, F., Radivoy, G., Yus, M. Reduction of Hydrazines, Azo and Azoxy Compounds, and Amine N-Oxides with the $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB (cat.) Combination. *Tetrahedron*, 56 (2000), 8673-8678.
- 18 Ding, H., Friestad, G. K. Trifluoroacetyl-Activated Nitrogen-Nitrogen Bond Cleavage of Hydrazines by Samarium(II) Iodide. *Organic Letters*, 6, 4 (2004), 637-640.
- 19 Enders, D., Funabiki, K. Efficient Asymmetric Synthesis of α -Trifluoromethyl-Substituted Primary Amines via Nucleophilic 1,2-Addition to Trifluoroacetaldehyde SAMP- or RAMP-Hydrazone. *Organic Letters*, 3, 11 (2001), 1575-1577.

- 20 Zhang, Y., Tang, Q., Luo, M. Reduction of hydrazines to amines with aqueous solution of titanium(III)trichloride. *Org. Biomol. Chem.*, 9 (2011), 4977-4982.
- 21 Ren, F., Zhang, Y., Hu, L., Luo, M. Reduction of hydrazines to amines with low-valent titanium reagent. *ARKIVOC*, iii (2013), 165-173.
- 22 Schrock, R. R., Glassman, T. G., Vale, M. G. Cleavage of the N-N bond in a High-Oxidation-State Tungsten or Molybdenum Hydrazine Complex and the Catalytic Reduction of Hydrazine. *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991), 725-726.
- 23 Takei, I., Dokhi, K., Kobayashi, K., Suzuki, T., Hidai, M. Cleavage of Hydrazine N-N Bonds by RuMo₃S₄ Cubane-Type Clusters. *Inorg. Chem.*, 44 (2005), 3768-3770.
- 24 Martinez, S., Trepát, R., Morendo-Manas, M., Sebastian, R. M., Vallribera, A., Mata, I., Molins, E. Nitrogen-nitrogen bond cleavage catalyzed by ruthenium complexes. *ARKIVOC*, iv (2007), 170-181.
- 25 Fernandez, R., Ferrete, A., Llera, J. M., Magriz, A., Martin-Zamora, E., Diez, E., Lassaletta, L. M. A Practical Oxidative Method for the Cleavage of Hydrazide N-N Bonds. *Chem. Eur. J.*, 10 (2004), 737-745.
- 26 Toure, B. B., Hall, D. G. Design of a Nonreductive Method for Chemoselective Cleavage of Hydrazines in the Presence of Unsaturation: Application to a Stereoconvergent Three-Component Synthesis of (-)-Methyl Palustramate. *J. Org. Chem.*, 69 (2004), 8429-8436.
- 27 Magnus, P., Garizi, N., Seibert, K. A., Ornhold, A. Synthesis of Carbamates from Diethoxycarbonyl Hydrazine Derivatives by E1cB Eliminative Cleavage of the N-N'-Bond Rather than Reduction. *Organic Letters*, 11, 24 (2009), 5646-5648.
- 28 Lebrun, S., Couture, A., Deniau, E., Grandclaude, P. A Practical Photochemically Induced Method for N-N Bond Cleavage of N,N-Disubstituted Hydrazides. *Synlett*, 16 (2009), 2621-2624.

- 29 Hata, K., Taira, S., Motoyama, I. A New Type of Urushibara Nickel Catalyst. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 31, 6 (1958), 776-777.
- 30 Sakai, K., Ishige, M., Watanabe, K., Hata, K. A Novel Reduction in the Presence of Precipitated Metals. II. The Behavior of Precipitated Metals and Water in Catalytic Reduction. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43 (1970), 1172-1177.
- 31 Hata, K., Motoyama, I., Sakai, K. The Urushibara hydrogenation catalysts a review. *Organic Preparations and Procedures Int.*, 4, 4 (1972), 179-209.
- 32 Liang, Q., Zhang, A., Li, L. Hydrogenation of phenylpyruvic acid to phenylalanine catalyzed by Ni-B/SiO₂. *Journal of Natural Gas Chemistry*, 17 (2008), 303-308.
- 33 <http://www.alfa.com>. Viimati alla laetud 28.04.15.
- 34 <http://www.sigmaaldrich.com>. Viimati alla laetud 28.04.15.
- 35 <http://www.chemicalbook.com>. Viimati alla laetud 28.04.15.
- 36 <http://www.fishersci.com>. Viimati alla laetud 28.04.15.
- 37 <http://www.scbt.com>. Viimati alla laetud 28.04.15.
- 38 Weast, R. C., ed. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. The Chemical Rubber Co, Cleveland, 1971-1972.
- 39 Nishimura, S. Hydrogenation of Organic Compounds with Urushibara Nickel. I. Hydrogenation of Steroids. *Nippon Kagaku Zasshi*, 77 (1956), 340-343.
- 40 Gowda, S., Abiraj, K., Gowda, D. C. Reductive cleavage of azo compounds catalyzed by commercial zinc dust using ammonium formate or formic acid. *Tetrahedron Letters*, 43 (2002), 1329-1331.

- 41 Tamhankar, B. V., Desai, U. V., Mane, R. B., Kulkarni, P. P., Wadgaonkar, P. P. Oxidation of alkylcyanohydrazines to azo-bis nitriles using Oxone®-potassium bromide in aqueous medium. *Synthetic Communications*, 32, 23 (2002), 3643-3646.
- 42 Starr, J. T., Rai, G. S., Dang H., McNelis, B. J. An Improved Oxidation Method for the Synthesis of Azodicarbonyl Compounds. *Synthetic Communications*, 27, 18 (1997), 3197-3200.
- 43 de Sa, A., Bonnet, C. S., Geraldles, C. F. G. C., Toth, E., Ferreira, P. M. T., Andre, J. P. Thermodynamic stability and relaxation studies of small, triaza-macrocyclic Mn(II) chelates. *Dalton Transactions*, 42 (2013), 4522-4532.
- 44 Hale, K. J., Cai, J., Delisser, V., Manaviazar, S., Peak, S. A., Bhatia, G. S., Collins, T. C., Jogiya, N. Enantioselective Synthesis of (3R)- and (3S)-Piperazic Acids. The Comparative Unimportance of DMPU Mediated Retro-Hydrazination. *Tetrahedron*, 52, 3 (1996), 1047-1068.
- 45 Guillena, G., Ramon, D. J., Yus, M. Hydrogen Autotransfer in the N-alkylation of Amines and Related Compounds using Alcohols and Amines as Electrophiles. *Chem. Rev.*, 110 (2010), 1611-1641.
- 46 Pound, J. R., Wilson, A. M. The System Aniline-Formic Acid-Water. *J. Phys. Chem.*, 39, 5 (1935), 709-720.
- 47 Hosseini-Sarvari, M., Sharghi, H. ZnO as a New Catalyst for N-Formylation of Amines under Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.*, 71 (2006), 6652-6654.
- 48 Thyssen, J. P., Linneberg, A., Menne, T., Johansen, J. D. The epidemiology of contact allergy in the general population - prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*, 57 (2007), 287-299.
- 49 Kasprzak, K. S., Sunderman Jr., F. W., Salnikow, K. Nickel Carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533 (2003), 67-97.

THE N-N BOND CLEAVAGE BY Ni/Zn CATALYSTS

Kaspar Metsar

SUMMARY

The main goal of the present Bachelor thesis was to find effective, easy to use, safe and economical method for the cleavage of the nitrogen-nitrogen bond in hydrazine derivatives. In order to meet this goal, numerous experiments were carried out.

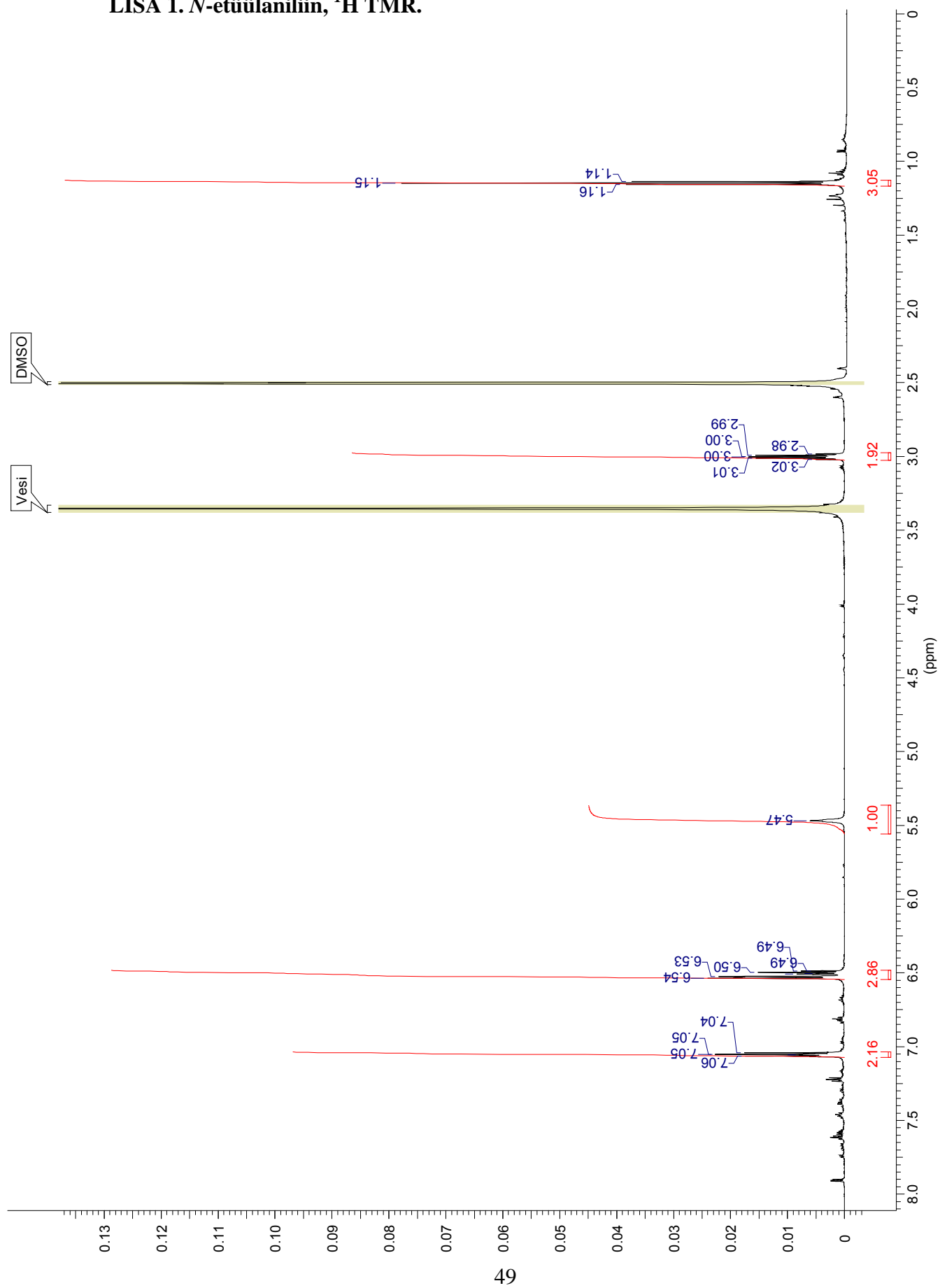
We successfully demonstrated that nickel precipitated on zinc dust and base treated Urushibara Ni are effective, economical, easily preparable-usable and safe catalysts to cleave the N-N bond. This method also covers some aspects of green chemistry. With suitable solvent, it is also possible to *N*-alkylate amino compounds that form after cleavage of hydrazine derivatives.

The usage of Zn-dust in protic medium turned out to be promising in order to create convenient one-pot-synthesis to convert hydrazine derivatives into amino compounds. Additionally, a method for formamides one-pot-synthesis from hydrazine derivatives was discovered.

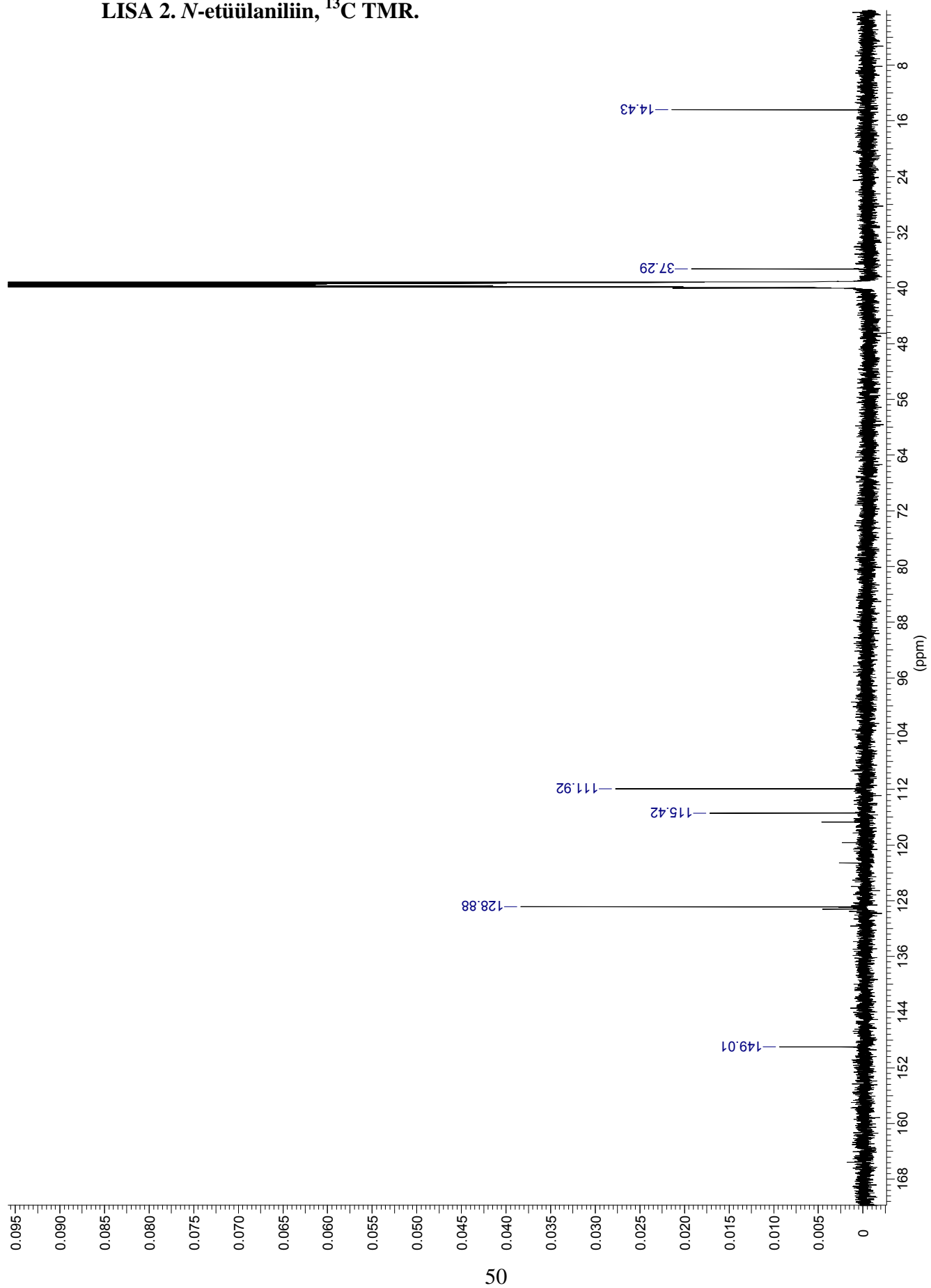
LISAD

1. *N*-etüülaniliin, ^1H TMR, DMSO- d_6 , 700 MHz.
2. *N*-etüülaniliin, ^{13}C TMR, DMSO- d_6 , 176 MHz.
3. *N*-fenüülformamiid, ^1H TMR, CDCl_3 , 700 MHz.
4. *N*-fenüülformamiid, ^{13}C TMR, CDCl_3 , 176 MHz.
5. *N*-fenüülformamiid, IR, ATR.
6. Asobenseen, IR, ATR.
7. DBAD, IR, KBr tablett.
8. metüül-6-bromoheksanaat, IR, kile KBr plaatide vahel.
9. BocNHNHBoc, IR, KBr tablett.
10. BocNHNHBoc, IR, ATR.

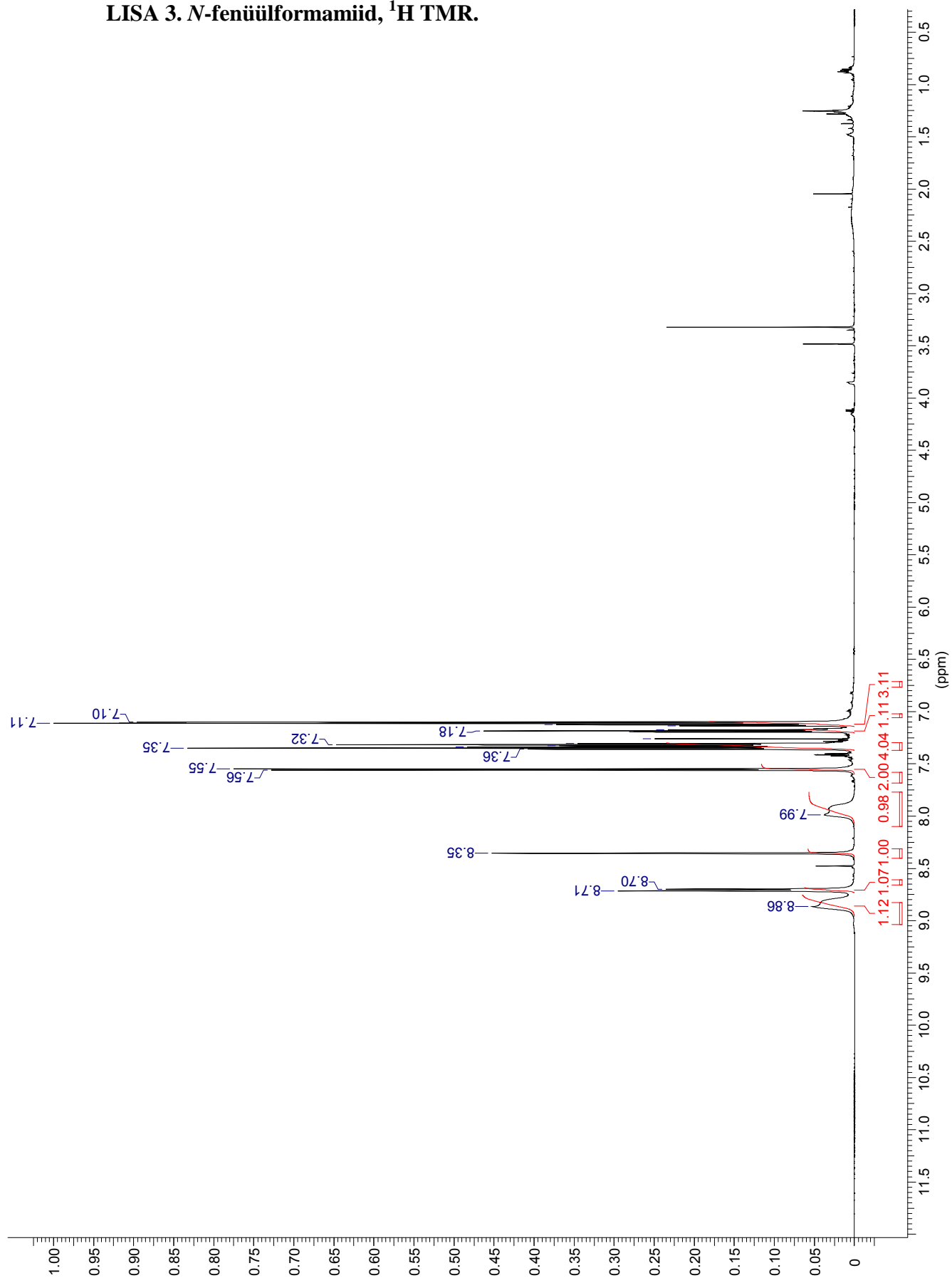
LISA 1. *N*-etiüülaniliin, ^1H TMR.



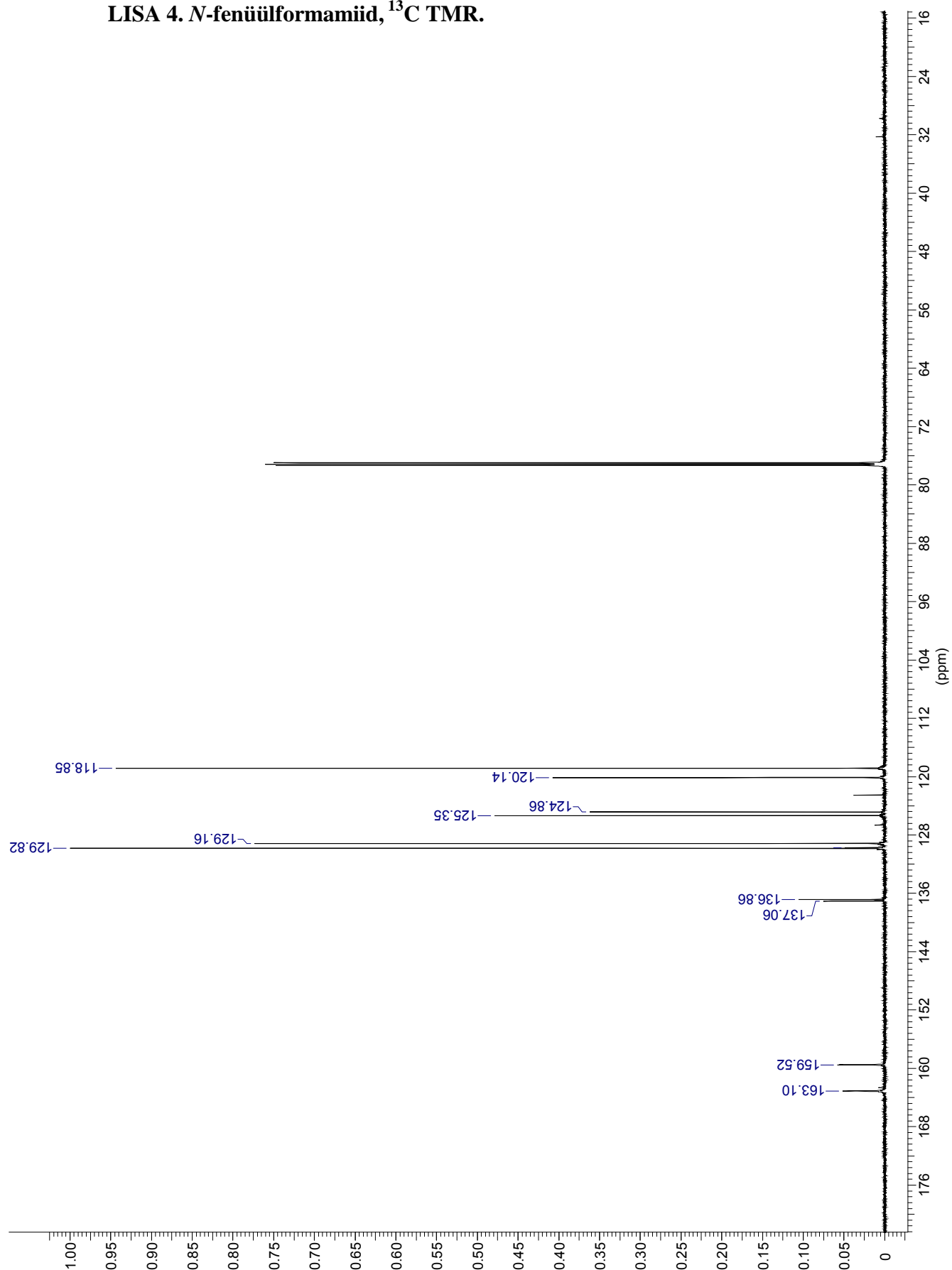
LISA 2. *N*-etiüülaniliin, ^{13}C TMR.



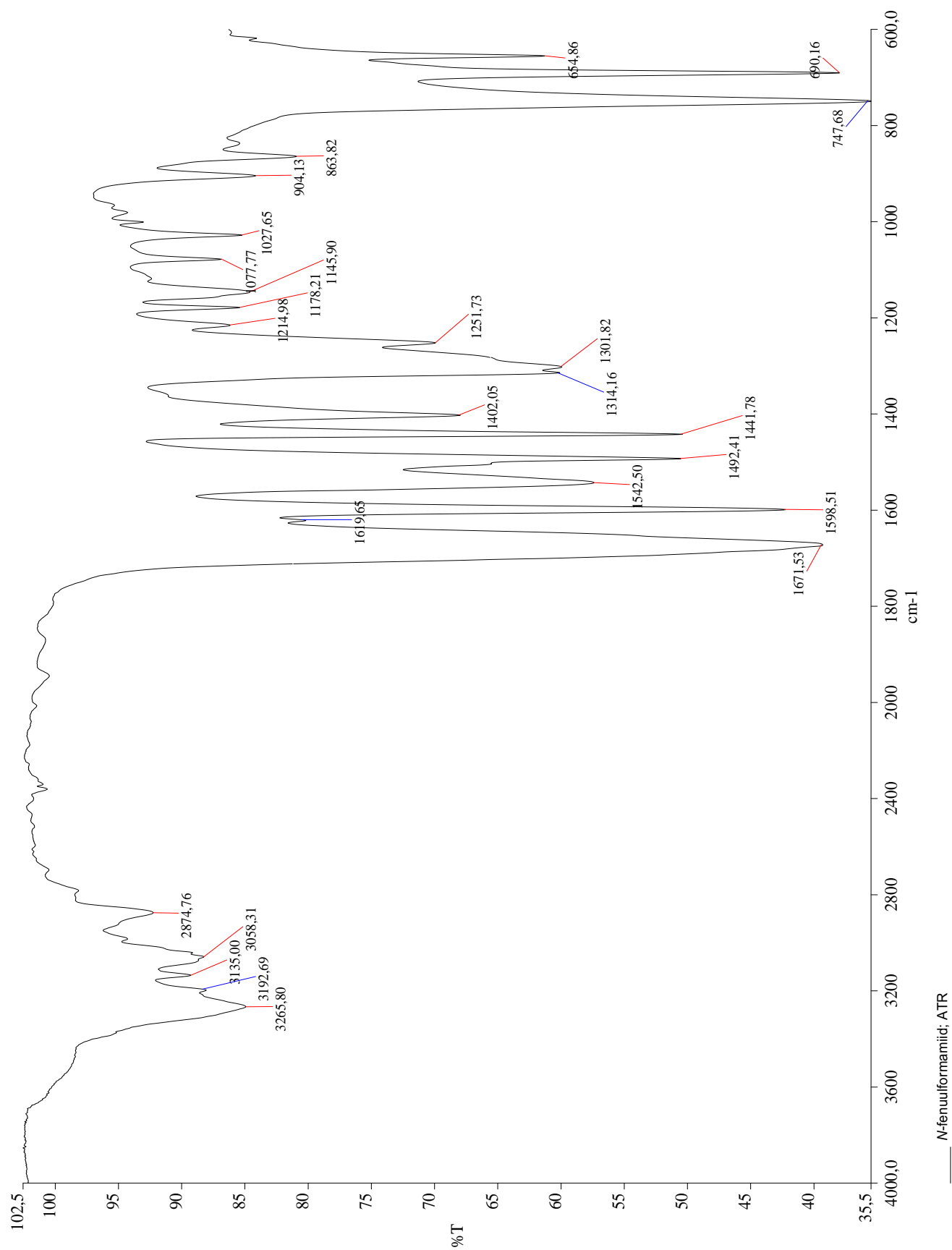
LISA 3. *N*-fenüülformamiid, ^1H TMR.



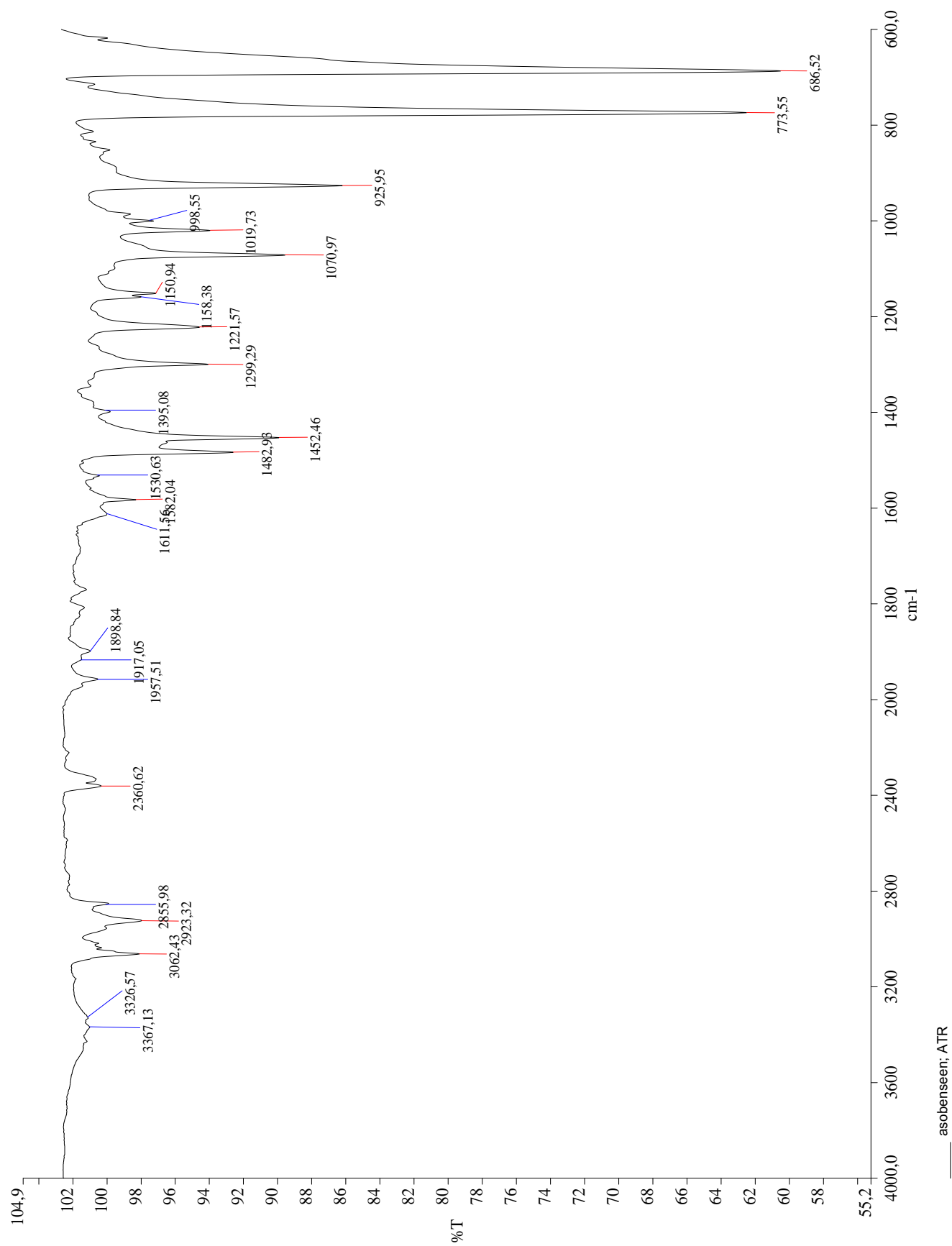
LISA 4. *N*-fenüülformamiid, ^{13}C TMR.



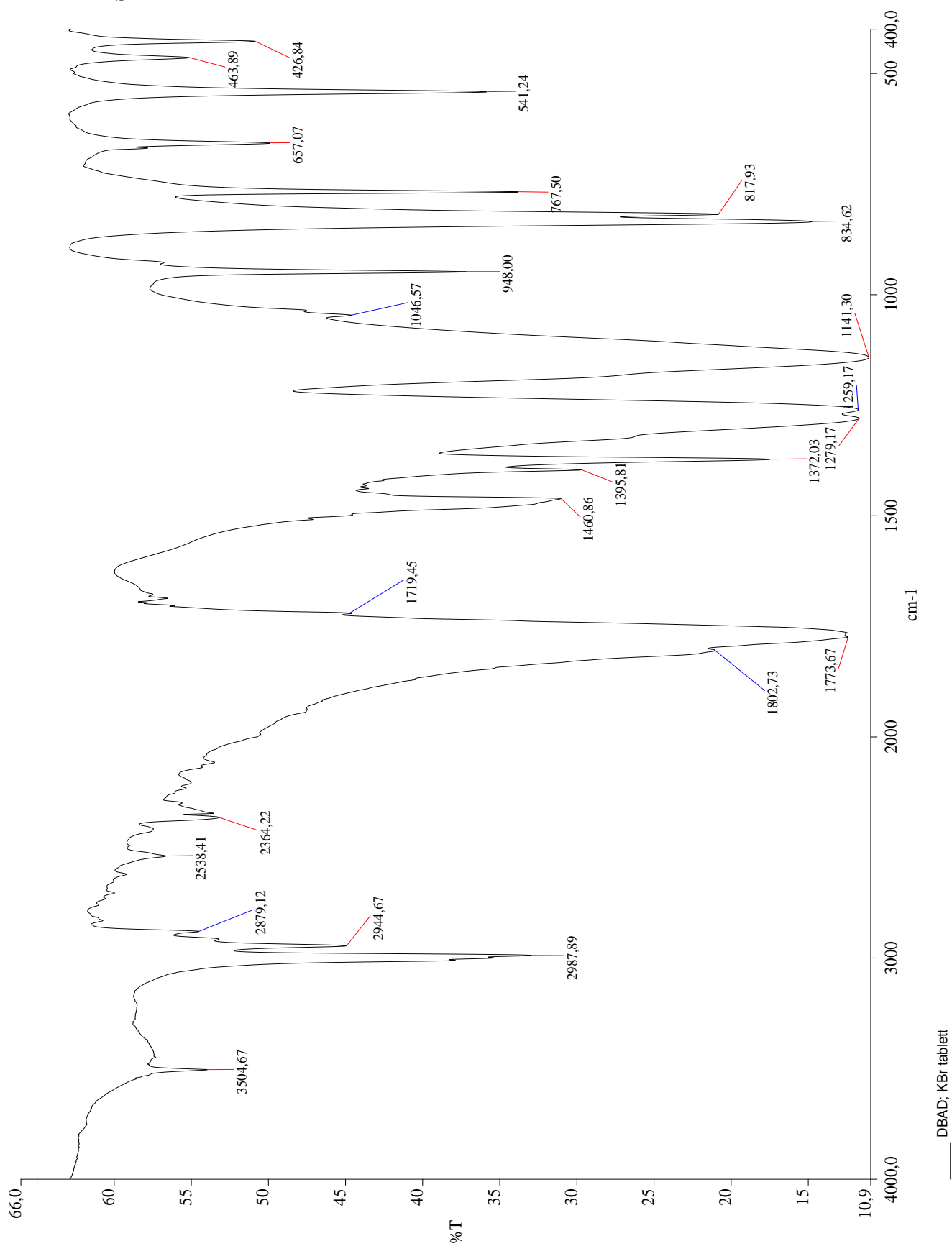
LISA 5



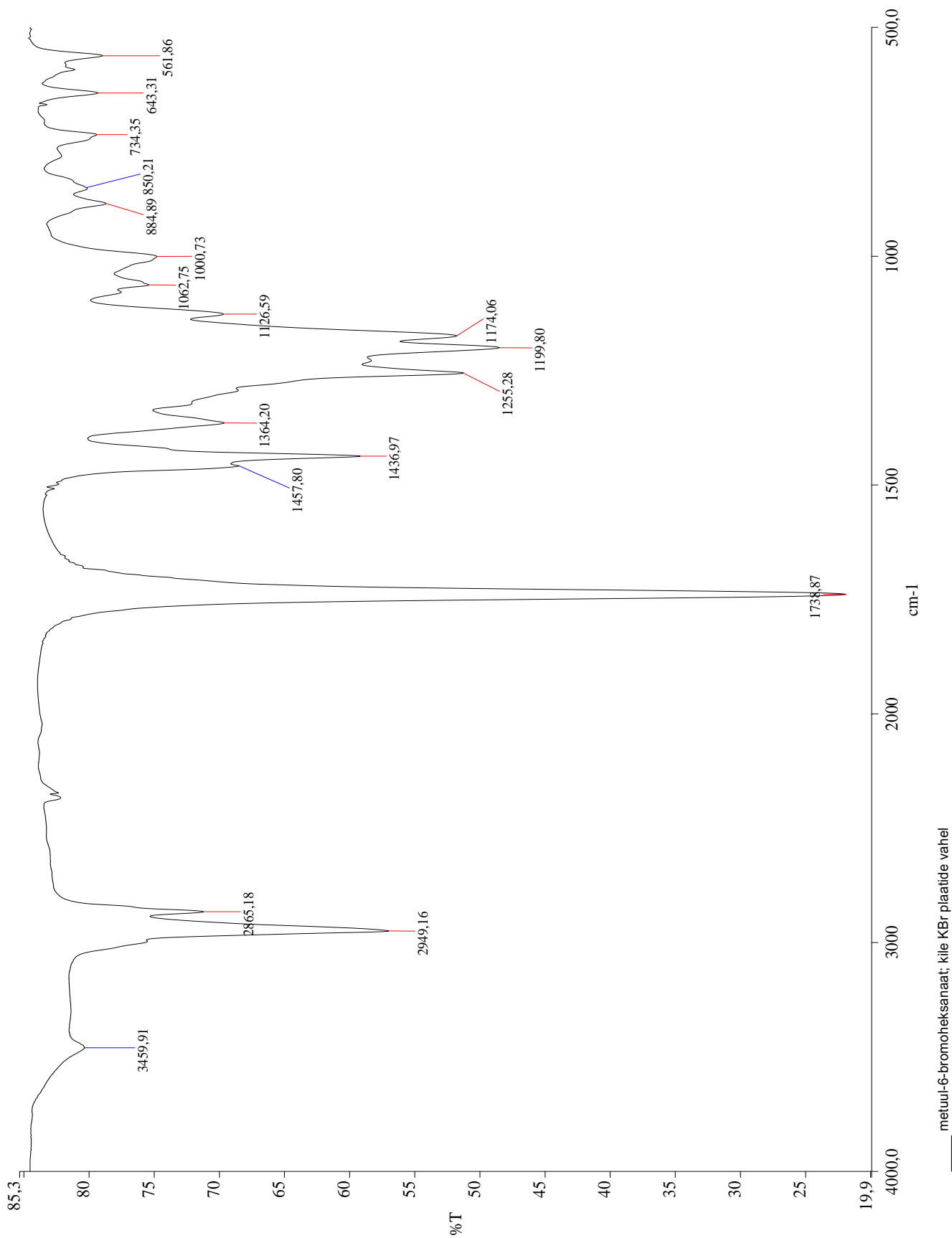
LISA 6



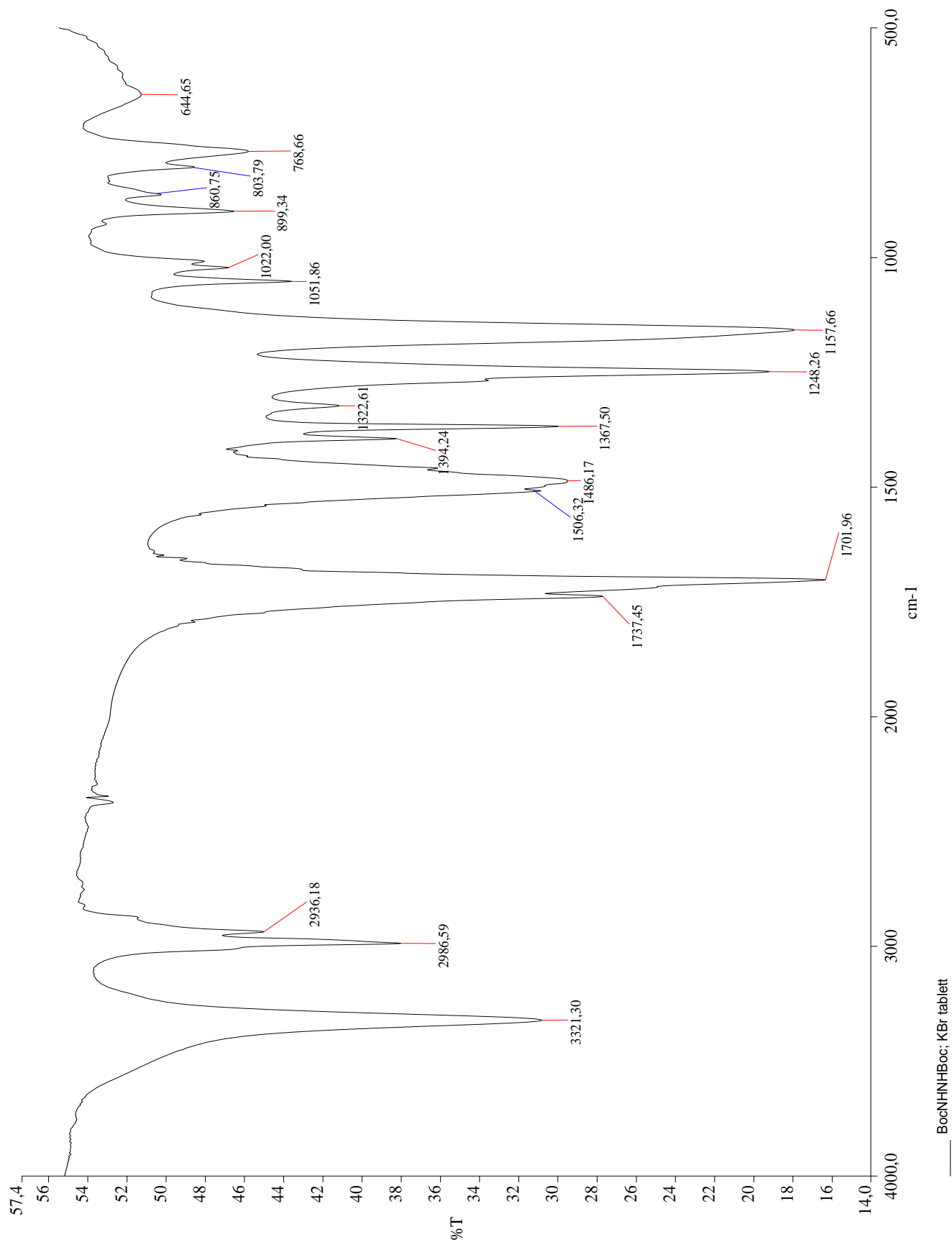
LISA 7



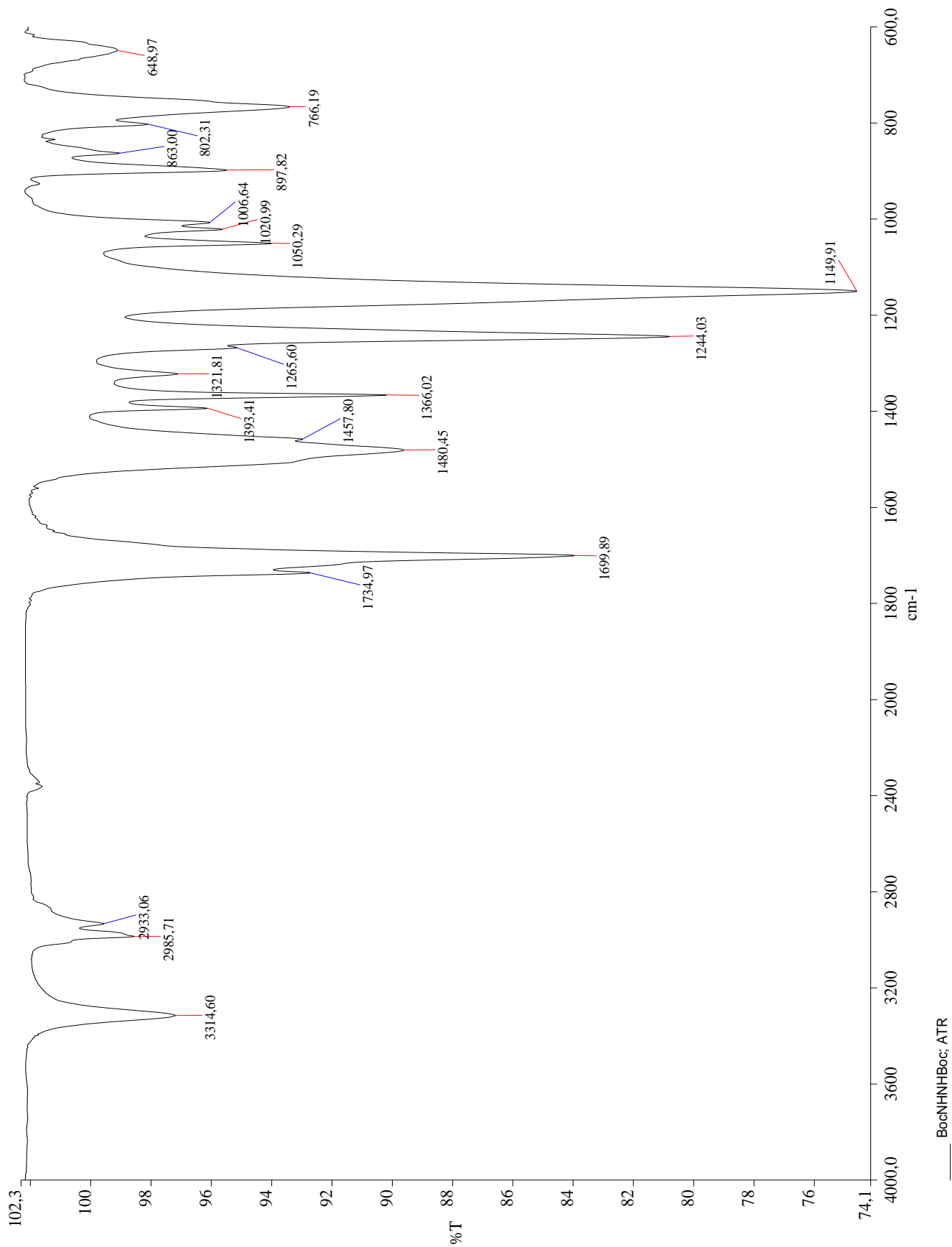
LISA 8



LISA 9



LISA 10



Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kaspar Metsar

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

“N-N sideme lõhustamine Ni/Zn katalüsaatorite abil“, mille juhendajad on Uno Mäeorg ja Mihkel Ilisson,

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **28.05.2017** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **28.05.2015**